

VOL. 112

APRILIE - IUNIE

2008

ISSN: 0048-7848

Nr. 2

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI
DIN IAȘI



Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în MEDLINE

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicații.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte pubblicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887,
primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887,
the first issue come out in January.



Sediul Societății de Medici și Naturaliști Iași

**COMITETUL
SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI IAȘI**

PREȘEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREȘEDINȚI
CORNELIU DIACONU, NORINA CONSUELA FORNA,
GEORGE IOAN PANDELE, VALERIU RUSU, **MIRCEA ZAMFIR**

SECRETAR
CONSTANTIN IORDACHE

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
ELENA BUTNARU, GHEORGHE COSTĂCHESCU, ȘTEFAN LĂCĂTUȘU

PREȘEDINȚI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂȚĂ

PREȘEDINȚII SECȚIILOR ȘI CERCURILOR

SECȚII
Ovidiu Brumaru
Elena Butnaru
Gheorghe Costăchescu
Corneliu Diaconu
Norina Consuela Forna
Anca Irina Galaction
Viorica Gavăt
Ioana Grigoraș
Traian Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
Doina Mihalache
Gheorghe Vasile Moscaliuc
Mihai Nechifor
George Ioan Pandeale
Liviu Pendefunda
Gheorghe Petrescu
Carol Stanciu
Mircea Zamfir

CERCURI
Vasile Astărăstoae
Eduard Bild
Rodica Marieta Chiriac
Vasile Chiriță
Dorin Chiseliță
Vasile Costinescu
Constantin Eremia Cotrutz
Eusebiu Vlad Gorduza
Jan Hurjui
Nicolae Ianovici
Dan Mârțu
Ostin Costel Mungiu
Dragoș Negru
Zenaida Petrescu
Georgeta Sinițchi
Felicia Ștefanache
Eusebie Zbranca



COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor șef
Valeriu RUSU

Redactori șefi adjuncți
Doina AZOICĂI, Adrian COVIC, Norina Consuela FORNA, Gabriel UNGUREANU

Secretar de redacție
Lucian Laurențiu INDREI

Redactori
Secțiunea MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE
Mihaela MUNTEANU, Ioana Dana ALEXA,
Corina DIMA-COZMA, Simona MANEA, Camelia COJOCARIU
Secțiunea CHIRURGIE
Emil ANTON, Radu DĂNILĂ, Radu MOLDOVANU
Secțiunea ȘTIINȚE FUNDAMENTALE
Cipriana ȘTEFĂNESCU, Carmen Lăcrămioara ZAMFIR, Eusebiu Vlad GORDUZA
Secțiunea MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR
Carmen PÂNZARU, Florin Dumitru PETRARIU
Secțiunea MEDICINĂ DENTARĂ
Irina-Draga CĂRUNTU, Gianina IOVAN, Irina GRĂDINARU
Secțiunea FARMACIE
Anca MIRON, Cristina Gabriela TUCHILUȘ
Secțiunea BIOINGINERIE
Alexandru Dan CIOCHINĂ, Gheorghe IACOB

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is currently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALA
Society of Physicians and Naturalists
16, Independenței Blvd.
P.O. Box 25
700098 Iași, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI” DIN IAȘI

REDACȚIA ȘI ADMINISTRAȚIA: IAȘI, BULEVARDUL INDEPENDENȚEI 16, 700098
Cont Banca Comercială Română filiala Iași RO72RNCB0175033604340001
Telefon 0232-216772; e-mail: rev_med_chir@yahoo.com

SUMAR

EDITORIAL

V. Rusu: Reziliență și precaritate 289

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂȚI

- G. Ungureanu, Ioana Dana Alexa, Ortansa Stoica: Insuficiența cardiacă la vârstnici.
Dimensiunile problemei 293
Ileana Antohe: Hipertensiunea arterială rezistentă la tratament 299
Camelia Cojocariu, Anca Trifan, C. Stanciu: Implicațiile și rolul fierului în
steatohepatitele nonalcoolice 308
Dana Mitrică, V.L. Drug, Cristina Cijevschi Prelipcean, Mărioara Stan: Anomaliile
hemostazei în suferințele hepatice 313
B. Mihai, Cristina Lăcătușu, Mariana Graur: Cetoacidoza alcoolică 321
Georgiana Russu, R. Russu: Durerea psihogenă la copil 327

ARTICOLE ORIGINALE

- Germaine Savoie, Simona Drăgan, T. Nicola, O. Fira-Mladinescu, Corina Gorun, Lavinia
Noveanu, Anca Tudor, Danina Muntean, Georgeta Mihalas: Valoarea predictivă
a vasodilatației dependente de endoteliu și a grosimii intima-media carotidiene la
pacienții hipertensivi 331
F. Mitu, Magda Mitu, M. Turiceanu, T.A. Caliap, C.G. Leatu: Importanța practică a
ultrasonografiei carotidiene în stratificarea riscului la pacienții cu cardiopatie
ischemică 337
L. Segall, A. Covic, Nicoleta Mardare, S. Ungureanu, Simona Marian, Mihaela Busuioc,
I. Nistor, Roxana Enache, G. Veisa, Maria Covic: Evaluarea stării de nutriție la
pacienții cu insuficiență renală cronică terminală tratați prin hemodializă 343
Ioana Anca, Alina Stănescu-Popp, Victoria Aramă, Denisa Dușă, Gabriela Alexe, Fl.
Colcer: Boala celiacă: diagnostic și impact al dietei fără gluten din perspectiva
pacientului 351
Ștefana Maria Moisă, Adriana Rusu, Silvia Dumitraș, M. Burlea, Ingrid Miron:
Patologia digestivă la pacientul imunocompromis prin leucemie acută limfoblastică
în experiența Clinicii a IV-a Pediatrie - secția Hemato-oncologie a Spitalului de
Copii "Sfânta Maria" Iași 356
K. Whael, Felicia Ștefanache, Diana Nicoleta Hodorog: Aspecte clinice și prognostice
în hemoragia talamică. Studiu pe 117 cazuri 366

CHIRURGIE

ACTUALITĂȚI

- Daniela Constantinescu, Carmen Cozmei, Irina Dumitrașcu, E. Carasevici: Managementul
avorturilor recurente de cauză neprecizată. Este imunoterapia o opțiune? 371
Raluca Neagu, V. Costinescu: Valoarea tratamentului chirurgical în metastazele ganglionare
cervicale 379
Ionica Ciortan, D.G. Goția, Stela Goția: Impactul psiho-social la copilul de vârstă școlară
suferind de deformități ale aparatului locomotor 387

ARTICOLE ORIGINALE

- D. Vintilă, C.N. Neacșu, Paula Popa, N. Vlad, E. Târcoveanu, Șt.O. Georgescu, N. Dănilă*: Endometrioza parietală abdominală după chirurgia ginecologică: un diagnostic subapreciat în chirurgia generală 393
- I. Köszeghi, N. Dobrin, N. Ianovici*: Asocieri lezionale neurologice și abdominale în politraumatisme 398
- Simona Niculescu, E. Crauciuc, Gabriela Șargu, D. Niculescu, V. Filip, D. Ene, A. Vasilescu*: Struma ovarii 406

CAZURI CLINICE

- E. Maurer, R. Dănilă, M. Kalinowski, G. Richter, K. Kessler, M. Rothmund, I. Hassan*: Open Diverticulectomy in a Patient with a Giant Retropancreatic Duodenal Diverticulum. A Case Report 411
- S. Luncă, D. Păduraru, S.N. Romedea, I. Harutaka, C. Moroșanu*: Infarctul splenic în endocardită. Prezentare de caz 416
- M.R. Diaconescu, M. Glod, I. Costea, V. Bulimar, Mirela Grigorovici*: Tumorile chistice mucinoase ale pancreasului 422
- O. Alexa, I. Popia, F. Ciornohac, D. Păduraru*: Protruzie acetabulară bilaterală cu coxartroză. Prezentare de caz 427

ȘTIINȚE FUNDAMENTALE

ACTUALITĂȚI

- Eliana Mărgineanu, Carmen Elena Cotrutz, C. Cotrutz*: Correlation Between E-Cadherin Abnormal Expressions in Different Types of Cancer and the Process of Metastasis 432

ARTICOLE ORIGINALE

- Cornelia Amălinei, Irina Draga Căruntu, Raluca Balan, Corina Cianga, P. Cianga*: Aportul imunohistochemiei și flow-citometriei în studiul patologiei endometriale 437
- R.A. Pinilie, Mirela Grigorovici*: Studiu experimental asupra pattern-ului de cicatrizare ureterală la iepure 449
- D.V. Filimon, Ana Stratone*: Considerații privind tratamentul algoneurodistrofiilor cu ajutorul acupuncturii 455

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ACTUALITĂȚI

- Odetta Duma*: Aspecte socio-economice actuale în evaluarea stării de sănătate a populației din România 460
- Camelia Bogdănici, I. Bărliba*: Finanțarea valorilor extreme mari și plata pe caz rezolvat în contextul plăților efectuate către spitale 466

ARTICOLE ORIGINALE

- G.B. Molnar, Tatiana Persecă, Alina Feder, Dorina Păcuraru, Ella Marialaki, Aurelia Cojan*: Evaluarea epidemiologică a emergenței morbidității și focalității naturale cu virusul TBE-CEE în Transilvania 471
- Egidia Miftode, Olivia Dorneanu, D. Leca, Andra Teodor, Doina Mihalache, O. Filip, V. Luca*: Profilul de rezistență al *E. coli* și *Klebsiella* spp. din infecții urinare în Spitalul de Boli Infecțioase Iași 478
- Mioara Țovîrnac, Alina Manole, M. Manole, Mihaela Trifan*: Cercetări clinico-epidemiologice, retrospective, asupra cazurilor de leptospiroză, spitalizate în Clinica de Boli Infecțioase Iași, în perioada 1998-2004 483
- Cornelia Rada, Adina Baci, Adriana Albu, L.L. Indrei*: Cercetări antropologice asupra unui lot de deficienți auditivi 489

- Tatiana Persecă, Aline Feder, G.B. Molnar*: Rezultatele diagnosticului etiologic în sindroame clinice compatibile cu borrelioza acută și cronică 496
- Mioara-Maria Țigău, Alina Manole, M. Manole, Mihaela Trifan*: Cercetări epidemiologice, retrospective, multidisciplinare, asupra prevalenței cazurilor de spondilită anchilozantă, comparativ în România și județul Iași, în perioada 1990-2006 502

MEDICINĂ DENTARĂ

ACTUALITĂȚI

- Norina Consuela Forma*: Oral Rehabilitation Between Reality and Paradigm 507

ARTICOLE ORIGINALE

- Mihaela Băciuf, G. Băciuf, R.S. Câmpian, B. Crișan, Liana Crișan, Lucia Hurubeanu, S. Albu, S. Bran, H. Rotar, C. Dinu, Ileana Mitre, H. Almășan*: Utilizarea laserterapiei pentru tratamentul hemangioamelor orale și maxilofaciale 512
- Monica Silvia Tatarciuc, Diana Diaconu, Anca Mihaela Vișalariu*: Aesthetic Goals in Porcelain Fused to Metal Prosthetic Appliances 517

FARMACIE

ARTICOLE ORIGINALE

- Gabriela Tătăringă, Anca Miron, Ioana Păduraru, Monica Hăncianu, Eliza Gașianu, Ursula Stănescu*: Characterization of Some Extractive Fractions Isolated from Raw *Allium cepa* L. Bulbs 522
- Daniela Hanganu, L. Vlase, Lorena Filip, Camelia Sand, Simona Mirel, L.L. Indrei*: The Study of Some PolyPhenolic Compounds from *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae) .. 525
- Gabriela-Elena Agășei, Mihaela Pascu, Georgeta Cazacu, Cornelia Vasile*: Degradation of Polyvinyl Chloride (PVC)/Hydrolyzed Collagen (HC) Blends Active Sludge Test .. 530

BIOINGINERIE MEDICALĂ

ACTUALITĂȚI

- D. Arotăreței, C.M. Toma, M. Turnea, Vasilica Toma*: MIDAS. Intelligent Platform for Medical Services, Support for Decision Optimization in Virtual Medical Communities 538

ARTICOLE ORIGINALE

- B. Dionisie, H. Costin, Veronica Luca*: A Psycho-verbal Stimulation Interface for the Cognitive Evoked Potentials Acquisition 542
- Oana Sorina Năstăsescu, I.M. Popa, Liliana Vereștiuc, Maria Butnaru, Dana Baran*: Membrane poroase pe bază de collagen și chitosan pentru ingineria tisulară post-arsură 547
- I. Poată, Fl. Munteanu*: Măsurarea tensiunii mecanice de întindere la nivelul unei rădăcini nervoase 554

DIN ISTORIA RELAȚIILOR MEDICALE FRANCO-ROMÂNE

- D. Buiuc, Carmen Pânzaru*: Antoine Béchamp și Victor Cornil. *Memento* pentru farmacia, chimia și medicina românească 560

CONTENTS

EDITORIAL

- V. Rusu : Resilience and Precarity 289

INTERNAL MEDICINE - PEDIATRICS

UPDATES

- G. Ungureanu, Ioana Dana Alexa, Ortansa Stoica : Heart Insufficiency in Elderly.
New Dimensions of the Problem 293
- Ileana Antohe : Refractory Arterial Hypertension 299
- Camelia Cojocariu, Anca Trifan, C. Stanciu : Involvement and Role of Iron in
Nonalcoholic Steatohepatitis 308
- Dana Mitrică, V.L. Drug, Cristina Cijevschi Prelipcean, Mărioara Stan : Hemostatic
Disorders in Liver Disease 313
- B. Mihai, Cristina Lăcătușu, Mariana Graur : Alcoholic Ketoacidosis 321
- Georgiana Russu, R. Russu : Psychogenic Pain in Children 327

ORIGINAL PAPERS

- Germaine Savoiu, Simona Drăgan, T. Nicola, O. Fira-Mladinescu, Corina Gorun, Lavinia
Noveanu, Anca Tudor, Danina Muntean, Georgeta Mihalaș : Prognostic Value of
Brachial Artery Flow-mediated Dilation and Carotid Artery Intima-Media Thickness
in Hypertensive Patients 331
- F. Mitu, Magda Mitu, M. Turiceanu, T.A. Caliap, C.G. Leatu : The Importance of Carotid
Ultrasound in the Risk Stratification of Patients with Ischaemic Heart Disease 337
- L. Segall, A. Covic, Nicoleta Mardare, S. Ungureanu, Simona Marian, Mihaela Busuioc,
I. Nistor, Roxana Enache, G. Veisa, Maria Covic : Nutritional Status Evaluation
in Maintenance Haemodialysis Patients 343
- Ioana Anca, Alina Stănescu-Popp, Victoria Aramă, Denisa Dușă, Gabriela Alexe, Fl.
Colcer : Celiac Disease : Diagnostic Criteria and Impact of Gluten Free Diet.
The Patient Perspective 351
- Ștefana Maria Moisă, Adriana Rusu, Silvia Dumitruș, M. Burlea, Ingrid Miron :
Digestive Disease in the Immunocompromised Patient with Acute Lymphoblastic
Leukemia. Experience of the IVth Pediatric Clinic - Oncology Department of the
Iași "Sfânta Maria" Children's Hospital 356
- K. Whael, Felicia Ștefanache, Diana Nicoleta Hodorog : Clinical and Prognostic
Considerations in Thalamic Hemorrhage. Clinical Study on 117 Cases 366

SURGERY

UPDATES

- Daniela Constantinescu, Carmen Cozmei, Irina Dumitrușcu, E. Carasevici : The
Management of Unexplained Recurrent Abortions. Is Immunotherapy an Option? . 371
- Raluca Neagu, V. Costinescu : The Value of Surgical Therapy in Cervical Node
Metastasis 379
- Ionica Ciortan, D.G. Gofia, Stela Gofia : The Psycho-social Impact of the Locomotor
Deformations in School-aged Children 387

ORIGINAL PAPERS

- D. Vintilă, C.N. Neacșu, Paula Popa, N. Vlad, E. Târcoveanu, Șt.O. Georgescu, N.
Dănilă : Abdominal Wall Endometriosis After Gynecologic Procedures. An
Underappreciated Diagnosis in General Surgery 393
- I. Kőszeghi, N. Dobrin, N. Ianovici : Neurological and Abdominal Lesional Associations
in Polytrauma 398
- Simona Niculescu, E. Crauciuc, Gabriela Șargu, D. Niculescu, V. Filip, D. Ene, A.
Vasilescu : Struma Ovarii 406

CASE REPORTS

- E. Maurer, R. Dănilă, M. Kalinowski, G. Richter, K. Kessler, M. Rothmund, I. Hassan :
Open Diverticulectomy in a Patient with a Giant Retropancreatic Duodenal
Diverticulum. A Case Report 411
- S. Luncă, D. Păduraru, S.N. Romedea, I. Harutaka, C. Moroșanu : Splenic Infarction
in Endocarditis. Case Report 416
- M.R. Diaconescu, M. Glod, I. Costea, V. Bulimar, Mirela Grigorovici : Cystic Mucinous
Tumors of the Pancreas 422
- O. Alexa, I. Popia, F. Ciornoșac, D. Păduraru : Primary Total Hip Arthroplasty in
Bilateral Acetabular Protrusion. Case Report 427

BASIC SCIENCES

UPDATES

- Eliana Mărgineanu, Carmen Elena Cotrut, C. Cotrut : Correlation Between E-Cadherin
Abnormal Expressions in Different Types of Cancer and the Process of
Metastasis 432

ORIGINAL PAPERS

- Cornelia Amălinei, Irina Draga Căruntu, Raluca Balan, Corina Cianga, P. Cianga :
Contribution of Immunohistochemistry and Flow-cytometry in the study of
Endometrial Pathology 437
- R.A. Pintilie, Mirela Grigorovici : Experimental Study Regarding the Ureteral Cicatrization
Pattern in Rabbit 449
- D.V. Filimon, Ana Stratone : Considerations Regarding the Treatment of the Algodystrophy
Using the Acupuncture 455

PREVENTIVE MEDICINE - LABORATORY

UPDATES

- Odetta Duma : New Social and Economical Issues in Assessment of Romanian Population
Health Status 460
- Camelia Bogdănici, I. Bârliba : The Costs of Extreme Values and of Case Resolved in
a Public Hospital 466

ORIGINAL PAPERS

- G.B. Molnar, Tatiana Persecă, Alina Feder, Dorina Păcuraru, Ella Marialaki, Aurelia
Cojan : Epidemiological Assessment of Morbidity and Natural Foci of TBE-CEE
Virus Infection in Transilvania 471
- Egidia Miftode, Olivia Dorneanu, D. Leca, Andra Teodor, Doina Mihalache, O. Filip,
V. Luca : Antimicrobial Resistance Profile of *E. coli* and *Klebsiella* spp. from
Urine in the Infectious Diseases Hospital Iași 478
- Mioara Țovîrnac, Alina Manole, M. Manole, Mihaela Trifan : Retrospective Clinical
Epidemiological Research on Leptospirosis Cases Hospitalised in the Infectious
Disease Clinic of Iași, Between 1998-2004 483
- Cornelia Rada, Adina Baciuc, Adriana Albu, L.L. Indrei : Anthropological Study on Hearing
Deficit 489

EDITORIAL

Tatiana Persecă, Aline Feder, G.B. Molnar: Results of Etiologic Diagnosis in Clinical Syndrome Consistent with Acute and Chronic Borreliosis	496
Mioara-Maria Țigău, Alina Manole, M. Manole, Mihaela Trifan: Multidisciplinary Retrospective Epidemiological Research Regarding the Prevalence of Ankylosing Spondylitis Comparatively in Romania and Iași County, Between 1990-2006	502
DENTAL MEDICINE	

UPDATES

Norina Consuela Forna: Oral Rehabilitation Between Reality and Paradigm	507
---	-----

ORIGINAL PAPERS

Mihaela Băciuf, G. Băciuf, R.S. Câmpian, B. Crișan, Liana Crișan, Lucia Hurubeanu, S. Albu, S. Bran, H. Rotar, C. Dinu, Ileana Mitre, H. Almășan: Use of Lasertherapy for Treatment of Oral and Maxillofacial Hemangioma	512
Monica Silvia Tatarciuc, Diana Diaconu, Anca Mihaela Vișalariu: Aesthetic Goals in Porcelain Fused to Metal Prosthetic Appliances	517

PHARMACY

ORIGINAL PAPERS

Gabriela Tătăringă, Anca Miron, Ioana Păduraru, Monica Hăncianu, Eliza Gafișanu, Ursula Stănescu: Characterization of Some Extractive Fractions Isolated from Raw Allium cepa L. Bulbs	522
Daniela Hanganu, L. Vlase, Lorena Filip, Camelia Sand, Simona Mirel, L.L. Indrei: The Study of Some PolyPhenolic Compounds from Melissa officinalis L. (Lamiaceae) ..	525
Gabriela-Elena Agafitei, Mihaela Pascu, Georgeta Cazacu, Cornelia Vasile: Degradation of Polyvinyl Chloride (PVC)/Hydrolyzed Collagen (HC) Blends Active Sludge Test ..	530

MEDICAL BIOENGINEERING

UPDATES

D. Arotărești, C.M. Toma, M. Turnea, Vasilica Toma: MIDAS. Intelligent Platform for Medical Services, Support for Decision Optimization in Virtual Medical Communities	538
--	-----

ORIGINAL PAPERS

B. Dionisie, H. Costin, Veronica Luca: A Psycho-verbal Stimulation Interface for the Cognitive Evoked Potentials Acquisition	542
Oana Sorina Năstăsescu, I.M. Popa, Liliana Vereștiuc, Maria Butnaru, Dana Baran: Scaffolds Based on Collagen and Chitosan for Post-Burn Tissue Engineering	547
I. Poată, Fl. Munteanu: Measurement of Nerve Root Tensile Stress	554

FROM FRANCO-ROMANIAN MEDICAL RELATIONS HISTORY

D. Buiuc, Carmen Pânzaru: Antoine Béchamp and Victor Cornil. Memento for Romanian Pharmacy, Chemistry and Medicine	560
--	-----

News: 307, 320, 330, 336, 342, 350, 365, 386, 397, 405, 410, 436, 448, 454, 459, 477, 482, 495, 501, 516, 521, 53, 559

REZILIENȚĂ ȘI PRECARITATE

Iată două cuvinte care lipsesc din vocabularul medical, deși s-ar cuveni să fie incluse. Cu atât mai mult cu cât își au originea în științele umanistice, a căror relație cu medicina ar trebui extinsă. Atât pentru mesajul propriu acestor științe, cât și pentru o dezvoltare armonioasă a vocabularului medical, care în prezent evoluează aproape exclusiv datorită unor neologisme provenite din tehnicizarea medicinei și din medicina moleculară.

Dacă *precaritate* este utilizat (rar) prin adjectivul *precar*(ă) în sintagma *sănătate precară* și circulează în limbajul comun, *reziliență* (engl. *resilience*, franc. *résilience*) lipsește din dicționarele de limbă română cu sensul la care ne vom referi în continuare.

Termenul *reziliență*, care datorită importanței sale are rang de concept, a fost utilizat mai întâi în fizica materialelor pentru a desemna *rezistența unui material la șocuri ridicate și capacitatea unei structuri de a absorbi energia cinetică a mediului fără să se rupă*. Menționăm doar în treacăt, că nu este pentru prima oară când un cuvânt care exprimă caracteristici ale materialelor sau dispozitivelor inerte, nevi este preluat și adaptat la structurile vii sau chiar la ființa umană în întregul său. Iată doar două exemple, la care ne referim fără a le dezvolta: termenul *fiabilitate umană* (și acesta absent în dicționarele medicale, deși este necesar) a fost conceput pornind de la un termen tehnic (f. reprezentând capacitatea unui sistem tehnic de a funcționa fără defecțiuni într-un interval de timp și în condiții date); alt exemplu, *deformabilitatea eritrocitară* a fost descrisă pornind de la o proprietate fizică a materialelor.

O definiție fără echivoc a rezilienței este dificilă, ca și în cazul altor concepte. Într-o formulare generală, *reziliența reprezintă capacitatea unei persoane de a ieși învingătoare dintr-o încercare care poate fi traumatizantă, cu o forță reînnoită*. În definițiile rezilienței existente în literatură (câteva referințe, cu totul selectiv: M. Anaut - *La résilience. Surmonter les traumatismes*, Armand Colin, Paris, 2007; P. Fonagy et al. - *The theory and practice of resilience*, Psychol Psychiatry 1994; 35(2): 231-257; B. Cyrulnik - *La trilogie de la résilience*; Édit. Odile Jacob, Paris, 2005; R. Haggerty et al. - *Stress, Risk and Resilience in Children and Adolescents*, Cambridge University Press, NY, 1996) se face referire la două tipuri de reacții de adaptare: • dezvoltarea normală a unei persoane, în ciuda riscurilor după un traumatism; • r. desemnează arta de adaptare la situații adverse (condiții biologice și sociopsihologice) dezvoltând capacitățile în legătură cu resursele interne (intrapsihice) și externe (mediul social și afectiv), permițând combinarea unei construcții psihice adecvate și inserția socială.

Iată și o definiție generală acceptabilă, formulată de Manciaux, Vanistendael, Leconte și Cyrulnik în 2001 (cit. de Anaut, v. mai sus): „R. este capacitatea unei persoane sau a unui grup de a se dezvolta bine, de a continua proiectele sale în viitor în ciuda evenimentelor destabilizante, a unor condiții dificile de viață, sau a unor traumatisme uneori severe”.

Pentru clarificarea înțelesului conceptului la care ne referim este utilă o precizare de ordin etimologic: verbul *résilier*, atestat în franceză mai întâi sub forma *résiler* (1501),

apoi *resilir* (1583) și, în fine, *resilier* (1679) provine din lat. *resilire* care avea sensul de *a sări îndărăt, a se retrage*. *Résilier* înseamnă, deci, *a sări îndărăt, a retracta*. De aici substantivul *résiliation*, termen juridic, existent și în română (*reziliere*) ce desemnează actul prin care se desface un contract, un angajament, în cazul neexecutării obligațiilor reciproce. Termenul *reziliență* are cu totul alt sens, deoarece nu înseamnă doar o simplă capacitate de rezistență la șoc, ci evocă proprietăți de suplețe și de adaptare. Pentru înțelegerea sensului r. să observăm că în vocabularul medical este utilizat cuvântul *vulnerabilitate* (din lat. *vulnerabilis* = *vulnerabil*, de la *vulnus*, -eris = *rană*). Prin v., în sensul cel mai general, se înțelege ansamblul factorilor moșteniți sau dobândiți care predispun la dezvoltarea unei boli. Să mai adăugăm teoria v. - *stres* care conceptualizează etiopatogenia tulburărilor psihice ca rezultat al interferenței unei anumite predispoziții genetice cu anumite evenimente din viață stresante. Din *vulnerabilitate* a derivat *invulnerabilitate* care, printre altele, poate însemna o rezistență la șoc. Ea se deosebește însă de reziliență, deoarece nu are capacitatea de adaptare și suplețea acesteia.

Autorii care au studiat fenomenul de reziliență s-au concentrat asupra unor cazuri devenite de referință în domeniu. În ceea ce ne privește, ne vom referi la un caz de serviliență care nu este descris în literatură, dar a devenit evident cu ocazia decernării premiilor Nobel pentru Medicină din anul 2007. Astfel, unul dintre cei trei laureați, *Mario Capecchi*, în prezent profesor de Genetică umană la Facultatea de Medicină a Universității Utah - SUA s-a născut în 1937, la Verona - Italia. Abia venit pe lume, pentru *Mario* urmează câțiva ani extrem de dificili. Pentru că mama sa era urmărită de *Gestapo*, ea a dat toate bunurile sale unei familii de fermieri italieni pentru ca aceștia să aibă grijă de fiul

său. Curând a fost deportată în lagărul de la *Dachau*. Până la vârsta de 4 ani și jumătate *Mario* a trăit în familia aleasă de mama sa, dar după ce banii s-au împușinat el a fost alungat. Între 1941 și 1945 el a răătăcit pe străzi, a făcut parte din diferite bande de copii, numeroase în timpul războiului, și nu a avut nici un contact cu familia. La sfârșitul războiului a fost spitalizat timp de un an, din cauza unei malnutriții severe. Mama sa, eliberată din lagăr, l-a regăsit abia după ce l-a căutat nouă luni. La o săptămână după ce s-au revăzut, au plecat cu vaporul, cu gândul de a emigra în *Statele Unite*, unde trăiau mai mulți unchi și mai multe mătuși ale lui *Mario*. Ajunși în statul *Pennsylvania*, au fost primiți de unul dintre unchi, care l-a ajutat pe *Mario* să se înscrie într-o clasă de copii de 9 ani. Deoarece nu știa limba engleză, timp de un trimestru a desenat o frescă murală, colegii săi urmând programul de școală obișnuit. *Mario Capecchi* reușește ca în numai trei luni să vorbească și să citească în engleză, dar deocamdată materia sa preferată era sportul, deși dădea semne că este destul de dotat pentru matematică și fizică.

În continuare, *Mario Capecchi* este admis la *Colegiul Antioch* din *Ohio* pe care îl absolvă în anul 1961, după studii de chimie și fizică. Apoi, are șansa să fie angajat într-un laborator de cercetare la *Universitatea Harvard* unde este admis ca doctorand în *Biofizică* sub tutela celebrului profesor *James Watson*, autor (împreună cu *Maurice Wilkins* și *Francis Crick*) al celei mai importante descoperiri din secolul trecut, structura în dublă elică a ADN (premiul Nobel - Medicină, 1962). În acest laborator, *Mario Capecchi* s-a dovedit un cercetător cu talent și vocație, lucrând în domeniul cromatografiei și al analizei proprietăților fizice ale ADN. După ce a obținut titlul de PhD în *Biofizică* în anul 1967, a urmat stagiul post-doctoral, perioadă în care începe să studieze injectarea de ADN în nucleul celu-

lor de mamifere cu ajutorul unor ace foarte fine din sticlă. Cu această tehnică, după depășirea a numeroase dificultăți, inclusiv a scepticismului celor ce aprobau fonduri pentru cercetare, *Capecchi* va obține rezultatele care l-au consacrat în domeniul mutagenzei dirijate, iar mai târziu va deveni laureat Nobel. Prin reușita sa, *Mario Capecchi* reprezintă un caz tipic de reziliență.

În continuare, din vastul și cuprinzătorul concept de *reziliență* vom reține doar câteva aspecte în relație cu medicina.

Mai întâi, să observăm că s-a încercat portretul robot al unui subiect rezilient (Cyrulnik, 1998) indiferent de vârstă sau de sex: un IQ ridicat, capacitate de autonomie și eficacitate în raport cu mediul, sentimentul propriei valori, capacitatea de adaptare relațională și empatie, capacitatea de a anticipa și de a planifica, simțul umorului.

Unii autori disting o *apărare patologică* și o *apărare patogenă*. Ultima nu conduce obligatoriu la o stare patologică. Mecanismele comportamentale și procesele psihice caracteristice subiecților rezilienți apar la prima vedere ca o apărare patologică. La aceeași subiecți fiind reperate și izolate de Lemay (1998, cit. din Arnaut) *mecanisme salvatoare*, observate la copii și adolescenți supuși unor situații traumatice grave, intense sau prelungite. Hiperactivitatea infantilă este considerată un astfel de mod de protecție.

Un aspect de interes este problematica rezilienței ca mod de funcționare a subiectului (*r. structurală*) sau, dimpotrivă, legată de circumstanțe (*r. conjuncturală*). Reziliența constatată în copilărie poate persista întărită la o vârstă avansată, consolidându-se cu vârsta și cu încercările dominante. În anumite cazuri, însă, ea poate dimpotrivă să se prăbușească din cauza unor evenimente stresante sau traumatizante, care depășesc capacitatea de acomodare și de adaptare a subiectului.

Dacă primele lucrări asupra rezilienței

s-au concentrat îndeosebi asupra copiilor și adolescenților, în prezent studiul s-a extins la subiecții adulți și la persoanele vârstnice. Pentru evaluarea gradului de reziliență au fost propuși diferiți indici pornind de la *criterii obiective* (sănătate, longevitate, capacități cognitive) și *subiective*, evaluate de însăși persoana în vârstă (starea de bine, satisfacție).

În fine, se conturează o serie de metode de dezvoltare a capacităților de reziliență.

Cel de al doilea cuvânt cheie al acestui editorial, *precaritate* (franc. *précarité*, engl. *precarity*, ital. *precarietà*, span. *precaridad*) are o istorie lungă, care a început în franceza veche. Mai întâi a apărut (în 1336) adjectivul *précoire*, devenit în 1585 *précaire* (*precar*) și provenit din cuvântul *precarius*, din latina juridică. Acesta, la rândul său, vine din latinescul *precari*, însemnând *a solicita unei puteri superioare*. Cu alte cuvinte, *a ruga*. Dacă inițial sensul cuvântului era mai curând pozitiv, ulterior s-a conturat ideea că obținerea unui lucru prin rugămintă nu este o soluție durabilă, solidă, de viitor. În 1823 apare substantivul *précarité*, cu sensul de *instabilitate, caracter provizoriu*, iar mai târziu, în 1892, denumind *un lucru material căruia nu i se poate garanta durata, soliditatea*.

În 1977, *André Malraux* (1901-1976) a scris *l'Homme précaire*, sugerând că precaritatea face parte din condiția umană.

În anii care au urmat crizei economice din 1973 termenul *precaritate* devine un concept de prim ordin desemnând, într-o formulare generală, incertitudinea în care se află o persoană în conservarea sau recuperarea unei situații acceptabile într-un viitor apropiat. În realitate, *precaritatea* este percepută și definită diferit, de la o cultură la alta, sau de la o țară la alta. Precaritatea este un concept interdisciplinar, studiul său aparținând îndeosebi științelor sociale. În medicină sunt de interes cunoașterea efectelor precarității asupra sănătății.

Indiferent de țară, se regăsesc două cauze majore ale precarității: • dispariția contractului de muncă pe viață și extinderea angajărilor temporare; • încetinirea creșterii puterii de cumpărare. Noțiunile de precaritate și de sărăcie sunt deopotrivă distincte și legate. Populațiile aflate într-o situație de precaritate sunt afectate adesea de sărăcie. Totuși, o persoană în stare de precaritate nu este obligatoriu în stare de sărăcie.

Încercând să distingem particularitățile de definire și interpretare a precarității în diferite țări menționăm:

• În Franța, ca și în alte țări latine ca Italia și Spania, problema precarității este una de prim rang. S-a afirmat că există o singularitate franceză din cauză că stabilitatea situației unor salariați ar precipita situația precară a altora - tineri, dar și vârstnici. Extinderea lucrului pe durată determinată, ca și a șomajului întreține sentimentul de precaritate în clasa de mijloc. Cei mai expuși la existența prexcară sunt șomerii, persoanele fără domiciliu fix și tinerii între 16 - 25 de ani excluși din mediul școlar (v. P. Cingolani - *La précarité*, 2^e éd., Presses Univ. de France, Paris, 2006).

• În Statele Unite precaritatea se manifestă îndeosebi sub forma unei nesiguranțe sociale, deoarece după cum observa Clive

Crook „În zilele noastre, indiferent dacă vor sau nu, oamenii schimbă munca mai des decât odinioară. Iar în Statele Unite când se schimbă lucrul apare îngrijorarea pentru asigurarea socială”. De aceea au fost elaborate numeroase proiecte de securitate socială.

• În Japonia marile întreprinderi au angajați salariați pe viață, dar se dezvoltă, ca semn al precarității, și un sub-proletariat alcătuit din *freeters* (termen creat din engl. *free* și germ. *Arbeiter* - muncitor).

A fost descrisă și o precaritate relațională, care reprezintă o stare de instabilitate a relațiilor dintre indivizi, care se poate traduce printr-o sărăcire a interacțiunilor sociale, mergând până la izolarea socială.

Precaritatea poate avea un impact global, care se poate traduce prin: degradarea condițiilor de lucru; dificultăți în dezvoltarea unei vieți sociale; tendința la revoltă socială. Una dintre consecințele certe ale precarității constă în degradarea sănătății fizice și mentale. Numeroase studii efectuate în țările avansate economic au probat că majoritatea indicatorilor de comportament și de sănătate sunt alterați la toate categoriile de populație expuse la precaritate.

Studiul precarității la noi în țară rămâne un deziderat.

Redactor șef

Prof. dr. Valeriu Rusu

INSUFICIENȚA CARDIACĂ LA VÂRSTNICI DIMENSIUNILE PROBLEMEI

G. Ungureanu¹, Ioana Dana Alexa¹, Ortansa Stoica²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Disciplina de Medicină Internă

2 Disciplina de Genetică Medicală

„A very common, disabling, costly and deadly disease”

McMurray and Stewart, 2002

HEART INSUFFICIENCY IN ELDERLY - NEW DIMENSIONS OF THE PROBLEM (Abstract). The XXIst century's demographic and epidemiologic perspectives suggest an absolute and percentual increment of elderly population. In the same time the prevalence of heart insufficiency increases with advanced age, which transforms heart failure in a true challenge for health insurance system. This new dimension of the problem resides in the increment of heart insufficiency's prevalence and in the high costs of medical care of these patients. Heart failure's medical costs are high not only due to the necessity of compensating the cardiac function but also due to the necessity of treating the etiology, the risk factors and the co-morbidities with cardiac side effects. Elderly patients usually have a low therapeutic compliance and an important number of iatrogenic reactions mainly due to poly-medication, poly-pathology and cognitive and physical deficiencies, which need special measures of therapeutic education for the patient and family and medical survey, probably best in a nursing house; all these elements increase significantly the cost, which is almost double than the cost for cancer. The prophylaxis in heart insufficiency means an extremely efficient management of entire cardiac pathology in order to delay the moment of heart failure. In elderly patients, the treatment in heart insufficiency is difficult not due to hospital treatment of decompensation episodes but due to low therapeutic compliance at home. We need special programs to ensure medical education of the patient and the family/caregiver in order to avoid iatrogenic pathology and to ensure therapeutic efficiency. **Key words:** ELDERLY, HEART FAILURE, PROPHYLAXY

Insuficiența cardiacă cronică este considerată a fi una din marile provocări ale secolului XXI pentru sistemul de sănătate. Spre deosebire de majoritatea afecțiunilor cardiovasculare, a căror incidență și prevalență este în scădere în țările industrializate, insuficiența cardiacă este în creștere, iar afectarea calității vieții pe care o provoacă depășește majoritatea bolilor cronice, suprasolicitând resursele sistemelor de sănătate.

Importanța abordării acestei problematice decurge din conjugarea a două fenomene demografice majore: creșterea absolută și procentuală a segmentului vârstnic al populației și creșterea cu vârsta a prevalenței insuficienței cardiace

1. PERSPECTIVA DEMOGRAFICĂ

Explozia demografică și creșterea procentuală și absolută a segmentului vârstnic al populației globului constituie caracte-

ristica de bază a trendului demografic actual, având consecințe majore medico-sociale și economice.

În comparație cu nivelul anilor 1960 (3 miliarde locuitori pe glob), populația lumii s-a dublat în numai 40 de ani (6 miliarde în 2000) și se va tripla în următorii 40 de ani (US Census Bureau, International Data Base, 2007). Fenomenul se manifestă la maxim în țările mai puțin dezvoltate (mai ales în Asia, Africa și America latină), în timp ce în țările dezvoltate (mai puțin USA) se remarcă mai mult stagnare sau chiar regresie (mai ales în fostele state socialiste), reducerea populației autohtone fiind contrabalansată în țările industrializate prospere economic de o puternică imigrație din Asia și Africa (1).

Creșterea populației este dublată însă – fenomen nemăintâlnit în istorie – de o puternică creștere procentuală și absolută a populației vârstnice, fenomen care se accelerează progresiv, mult mai vizibil în țările dezvoltate, fiind legat de creșterea nivelului de trai și creșterea condițiilor de sanitație, progresele medicinei crescând substanțial expectanța de viață (de la 40 de ani în medie la începutul secolului XX în USA, la 78 de ani la sfârșitul acestui secol). Pe de altă parte tocmai în țările în care populația stagnează numeric sau este în scădere (în special statele foste socialiste) se produce și cea mai accelerată îmbătrânire a populației (2,3).

Creșterea expectanței de viață se datorează declinului bolilor infecțioase și malnutriției (ce afectează în special tinerii) și ameliorării managementului bolilor cardiovasculare (care afectează în special persoanele > 45 de ani), consecutiv atât ameliorării nivelului de sanitație și organizării sanitare, cât și creșterii eficienței medicinei preventive și curative.

Creșterea expectanței de viață este cu atât mai accelerată cu cât vârsta este mai avansată, fiind de 4 ori mai mare la centenari decât la întreaga grupă de vârstă peste 65 de ani (4); or, proporția celor disabi-

litați crește progresiv și accelerat odată cu vârsta (34% la grupa de vârstă 55-64 de ani, 42,3% la grupa 65-74 de ani și 64% la grupa ≥ 75 de ani) (5).

În consecință, cu cât ne referim la un segment de populație mai vârstnic, cu atât sistemul de sanatare este mai solicitat prin creșterea consumului de servicii medicale și de medicamente.

2. PERSPECTIVA ECONOMICĂ, SOCIALĂ ȘI POLITICĂ

Reducerea mortalității (mai evidentă în țările dezvoltate, mai estompată în țările în curs de dezvoltare) și creșterea expectanței de viață sunt factorii majori responsabili de îmbătrânirea populației; pentru prima oară în istorie, s-a înregistrat depășirea procentului de copii sub 5 ani de către procentul vârstnicilor (> 65 ani), consecințele reflectându-se pe multiple planuri.

2.1. Pe plan social se produc alterări majore ale structurii și rolului familiei, reducerea dramatică a numărului de copii ducând la dispariția tipului patriarhal de familie, cu coabitarea mai multor generații care își acordă sprijin reciproc; în plus, în țările avansate industrial, liberalizarea controlului nașterilor prin utilizarea de mijloace contraceptive larg accesibile și creșterea independenței economice a femeii fac ca majoritatea cuplurilor să conviețuiască nelegalizat și limitat temporar, chiar în cazul prezenței copiilor, ceea ce contribuie la deplasarea cheltuielilor medico-sociale ale populației dependente (copii, dizabilitați prin vârstă sau/și prin boală) dinspre familie spre stat.

O consecință majoră a îmbătrânirii populației este și schimbarea proporției între populația activă în câmpul muncii (populație susținătoare) și populația inactivă (populație susținută). Creșterea numărului anilor în care vârstnicii beneficiază de pensie consumă din ce în ce mai mult din resursele sistemului de sănătate; fenomenul

este mai pregnant în statele în care procentul vărsat de populația activă la fondul de asigurări medicale și sociale nu s-a constituit în fonduri independente și inalienabile investite pentru a produce acumulări, ci au fost cheltuite în alte scopuri, ceea ce face ca populația activă să perceapă vârstnicii ca o populație parazită ce devorează fondurile de la buget. În plus, vârsta de pensionare s-a redus în cursul secolului XX prin amplificarea protecției sociale, dar și pentru a se reduce șomajul în rândul tinerilor (populație cu un grad de pericolozitate socială mult mai ridicat decât al vârstnicilor), ceea ce a agravat fenomenul, trend-ul acestuia fiind amenințator. Practic, în prezent există o persoană la pensie la 4 persoane active, iar prognoza pentru anul 2050 este de 1 persoană la pensie pentru două persoane active doar. Într-adevăr, față de nivelul 1966 (46 ani de activitate și 1 an de pensie în medie, în 1995 raportul s-a agravat (37 de ani de activitate doar și 12 ani de pensie).

Tot pe plan social pot exista consecințe în ceea ce privește condițiile de viață, locuință și asistența medico-socială. Nu în ultimul rând, obsesia creșterii economice și a necesității unei forțe de muncă mai ieftine a încurajat substanțial imigrația din zonele sub-dezvoltate într-un ritm care pare a depăși capacitatea de adaptare la sistem și de funcționare a melting-pot-ului. Conservarea de către imigranți a modului de viață tradițional, concurența pe piața muncii, diferențele în ceea ce privește scala de valori pot genera tensiuni majore între populația indigenă și imigranți. Avantajele economice inițiale determinate de forța de muncă mai ieftină și mai tânără se estompează în timp prin reîntregirea familiei, normalizarea statutului social și combaterea muncii „la negru”. Menținerea în populația imigrată a sistemului familial tradițional și a unei natalități ridicate (caracteristica majorității zonelor furnizoare de emigranți) generează cheltu-

ieli medico-sociale suplimentare de îndată ce nou-veniții sunt integrați în sistemul de asigurări ai țării de adopție.

Acestui scenariu pesimist i se pot reproșa ignorarea câtorva aspecte:

- vârstnicul de astăzi nu este identic cu cel din urmă cu 100 de ani, tarat și măcinat de boli imposibil de tratat și de condiții precare de muncă; sexagenarii de astăzi au altă expectanță de viață și sunt în majoritate în plină capacitate de muncă și în deplină maturitate profesională, majoritatea statelor industrializate preconizând creșterea vârstei de pensionare (deja în USA s-a trecut la o creștere progresivă planificată a acestei vârste) (6);

- creșterea ponderii pensiilor private de grevează major povara medico-socială, aducând în același timp o creștere calitativă substanțială a nivelului vieții pensionarilor și a calității asistenței medicale;

- dispariția practicii vârsării la bugetul de stat a fondurilor provenite din plata de către populația activă și angajatori a asigurărilor sociale și de sănătate și a cheltuiirii acestora în alte scopuri, practică ce a făcut ca momentul 1989 să prindă țările „socialiste” cu pușculita goală, iar pensionarii și sistemul de sănătate să depindă exclusiv de pomana de la buget; utilizarea acestor fonduri exclusiv în scopul pentru care au fost colectate și valorificarea lor prin investiții lucrative constituie o sursă majoră de finanțare a cheltuielilor medico-sociale, ceea ce nu exonerează însă statul de contribuții substanțiale de la bugetul de stat.

2.2. Pe plan economic, îmbătrânirea populației poate afecta creșterea economică, raportul între depunerile financiare și investiții, piața muncii, nivelul veniturilor statului rezultate din impozare și transferurile de valori între generații.

2.3. Pe plan politic îmbătrânirea populației influențează structurile de vot și modul de reprezentare, putând modula opțiunile politice și legislative (4).

3. PERSPECTIVA EPIDEMIOLOGICĂ

Schimbarea prevalenței diferitelor boli este în același timp cauză și efect al schimbărilor demografice produse. Subliniem faptul că progresele sistemelor de sănătate și a măsurilor de sanitație precum și progresele medicinei moderne (atât profilactic cât și curativ) au crescut mult expectanța de viață a bolnavilor cardiaci, mai ales la pacienții cu cardiopatie ischemică, HTA și valvulopatii degenerative, singura patologie cardiovasculară în creștere fiind insuficiența cardiacă, etapa finală a oricărei cardiopatii.

Paradoxul este că această creștere a prevalenței și incidenței insuficienței cardiace constituie tocmai consecința logică a progreselor în prevenție și terapie și a creșterii duratei medii de viață, falimentul funcției contractile a cordului producându-se consecutiv atât alterărilor inerente de senescență ale aparatului cardio-vascular, cât și patologiei cardiace primare sau secundare bolilor cu impact cardio-vascular.

Ca și în cazul mutațiilor demografice și în cazul mutațiilor epidemiologice există diferențe majore între diferitele zone geografice, reflectând diferențele de nivel de trai și de sanitație consecutive industrializării și particularităților socio-culturale. Oricum, statele industrializate (Europa, America de Nord, Japonia, Australia și Noua Zeelandă) au conturat un mod de viață care se reflectă în sistemul de sănătate, în spectrul de patologie și în dinamica demografică, statele în curs de dezvoltare îndreptându-se, cu viteze diferite și cu particularități inerente spre același tip de structură demografică și de paletă epidemiologică.

Astfel, în țările din zona I (*established market economies*), bolile transmisibile și malnutriția s-au redus la cca 7%, patologia cardio-vasculară crescând ca pondere la cca 45%, în timp de în țările zonei a III-a (*developing market economies*), bolile transmisibile și malnutriția depășesc 50% din pato-

logie. Subliniem faptul că în trecutul istoric relativ apropiat, înaintea revoluției industriale, pattern-ul era relativ asemănător și că prognoza pentru secolul XXI, în condițiile menținerii trend-ului actual, prevede deplasări majore ale spectrului epidemiologic spre bolile cronice netransmisibile, urmand a se produce un al doilea val epidemiologic mondial al bolilor cardio-vasculare tocmai datorită mutațiilor socio-economice și ameliorării sistemelor de sanitație din zona a III-a (care constituie și majoritatea populației globului, $\approx 78\%$ din populație).

4. DIMENSIUNEA EPIDEMIOLOGICĂ A INSUFICIENȚEI CARDIACE

4.1. Prevalența insuficienței cardiace este estimată a fi de cca. 3% în populația generală, dar cu o accelerare evidentă în decada a 6-a de vârstă (când ajunge la 8%), dublându-se cu fiecare decadă de vârstă astfel încât ar atinge 64% la persoanele peste 80 de ani. Există în plus o creștere a prevalenței insuficienței cardiace de la an la an (estimată a fi de cca. 12% pe an în SUA), pe măsura îmbătrânirii populației și a creșterii absolute a segmentului vârstnic.

Se estimează că există cca 5-6 milioane de bolnavi cu insuficiență cardiacă în Europa, 5 milioane în USA și 3 milioane în Japonia (cca 1 milion de cazuri noi/an în lume) (7).

4.2. Incidența insuficienței cardiace ar fi de cca 0,1-0,2% pe an conform studiilor americane (8) și britanice (9).

4.3. Mortalitatea: gravitatea constă în faptul că după diagnosticare, mortalitatea la 5 ani atinge 75%, ceea ce depășește severitatea majorității neoplaziilor (cu excepția cancerului pulmonar). Mortalitatea anuală ar atinge 15% (5-10% în IVS clasa I-II NYHA, 30-40% pe an în IVS clasa III-IV NYHA), iar expectanța medie de viață caracteristică vârstei respective s-ar reduce după diagnosticare cu 6,7 ani la bărbați și 5,1 la femei; cu cât vârsta este mai avansată însă, supraviețuirea e mai scurtă (10).

Cifrele oferite de trialuri sunt considerate criticabile căci acestea de regulă selectează în special bărbați, evită vârstnicii și evită comorbiditățile (or 2/3 din comorbiditățile spitalizate ar avea insuficiență cardiacă).

Prevalența estimată în practica medicală ar fi mai mare decât cea rezultată din trialuri. Faptul că statisticile se bazează pentru diagnosticarea prin mijloace clinice a insuficienței cardiace constituie un alt motiv de dubiu, căci studiile ECHO (FEJ < 30%) demonstrează că cca. 50% din cazurile de insuficiență cardiacă sunt asimptomatice clinic iar cca. 50% din cazurile etichetate drept insuficiență cardiacă ar avea simptomatologie de altă cauză. Oricum însă, prezența anomaliilor ECG sau a unei patologii cardiace confirmate însoțește marea majoritate a cazurilor de insuficiență cardiacă stângă asimptomatică clinic, dar cu expresie ECHO (11,12,13).

Să nu uităm însă, dincolo de aceste aspecte cantitative, că, odată diagnosticată, insuficiența cardiacă afectează nu numai durata vieții ci și calitatea ei, fiind considerată a fi una dintre cele mai dizabilitante boli cronice

5. POVARA ECONOMICĂ A INSUFICIENȚEI CARDIACE

Sumarea fenomenului demografic de creștere procentuală și absolută a segmentului vârstnic de populație cu creșterea incidenței și prevalenței insuficienței cardiace proporțional cu creșterea vârstei determină o enormă suprasolicitare a resurselor financiare ale sistemului de sănătate, cheltuielile unei spitalizări bine justificate pentru insuficiența cardiacă echivalând cu costul spitalizării pentru infarctul miocardic acut în USA. Numărul absolut de internări pentru insuficiența cardiacă a crescut net în ultimele 2 decenii în țările industrializate (consecutiv unei mai bune supraviețuirii postIMA și îmbătrânirii populației), atingând în USA 5% din internări și 2% din cheltuielile medicale în USA și 1% în UE.

Costurile insuficienței cardiace sunt mari deoarece, în afara măsurilor de compensare a deficitului funcțional cardiac, se impune tratamentul patologiei cauzale, a factorilor de risc declanșatori, a comorbidităților cu impact cardiac și deficiențe funcționale consecutive ca și eventuale proceduri de substituție sau corecție. Pacienții fiind în majoritate vârstnici, cu comorbidități și polimedicatie, aderența lor terapeutică este adeseori modestă și patologia iatrogenă frecventă, handicapul cognitiv și locomotor specific vârstei și acestei patologii impunând măsuri speciale de educație terapeutică (atât pentru pacient, cât și pentru familie) și supraveghere medicală, eventual într-un cadru instituționalizat, ceea ce înseamnă dublul cheltuielilor pentru neoplazii (14).

Povara în medicina primară este considerabilă căci numărul de consultații ar egala aproape cel al consultațiilor pentru HTA și îl depășește clar pe cel pentru angina pectorală, fiind așadar a doua cauză de adresare la medic în SUA (după HTA); media de vârstă a acestor pacienți fiind însă mai mare iar comorbiditățile și disfuncțiile funcționale consecutive fiind mult mai frecvente, complexitatea cazurilor este evident mai mare.

Povara în medicina secundară este de asemenea semnificativă, numărul de spitalizări pentru insuficiența cardiacă fiind în creștere (cu 60% în 10 ani), atingând 5% din internări și fiind prima cauză de spitalizare la pacienții peste 65 de ani. Analiza totalului zilelor de spitalizare arată că 25% din total la bărbați și 30% la femei sunt cauzate de insuficiența cardiacă, 78% dintre acestea implicând pacienți > 65 de ani (11).

Aparent paradoxal, în ciuda creșterii incidenței și prevalenței insuficienței cardiace, acesta este un semn indirect favorabil pentru nivelul de viață și asistența medicală a unui stat, progresele terapeutice fiind reflectate și direct de creșterea vârstei de diagnosticare și de reducerea mortalității după

diagnosticare atât pe termen scurt, la 30 de zile, cât și pe termen lung (*durata medie de supraviețuire crescând în 10 ani de la 1,23 ani la 1,64 ani*).

Insuficiența cardiacă cronică constituie o provocare majoră pentru sistemul de sănătate atât prin afectarea severă a duratei și calității vieții unui număr mereu mai mare de pacienți, cât și prin solicitarea sistemului de sănătate.

Prevenția insuficienței cardiace se suprapune pe un cât mai eficient management al întregii patologii cardiace pentru a întârzia cât mai mult momentul decompensării. Abordarea terapeutică curativă, mai ales la vârstnici, este grevată de dificultăți privind nu atât soluționarea hospitalieră a decompensării

sărilor (deja satisfăcător pusă la punct în multe țări) cât mai ales monitorizarea cronică la domiciliu și complianța terapeutică (15,16). Asigurarea eficienței terapeutice și evitarea patologiei iatrogene aflate în sarcina medicinei primare sunt greu de realizat în absența unor programe speciale care să asigure educația terapeutică a pacienților și a anturajului, iar în absența suportului familial să furnizeze asistență instituționalizată calificată (17). Aceasta înseamnă bani, dar prevenirea decompensărilor costă mult mai puțin decât tratarea acestora chiar dacă privim lucrurile din perspectiva strict economică, fără a ține cont de considerentele etice care ar trebui să ne guverneze mai presus de orice.

BIBLIOGRAFIE

1. *** Perspectives demographiques mondiales, Vision 2004, ONU, New York 2005, <http://www.un.org/esa/population/publications/WPP2004/2004FrenchES.pdf>
2. *** UN Departement of Economic and Social Affairs: World Population Prospects, The 2006 Revision: Population Database; <http://esa.un.org/unpp>
3. ***ONU, World Population Prospects: UN. Department of Economic and Social Affairs Population Division: World Population Ageing <http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2006>
4. *** U.S. State Department & National Institute on Aging Summit on Global Aging, 2007: Why Population Aging Matters: A Global Perspective: Senior Citizens News & Features Daily on Web, 16-03-2007: <http://seniorjournal.com>
5. *** Report on Americans with Disabilities of US Census Bureau, 1997; <http://www.census.gov/prod/2001pubs/p70-73>
6. Bourdelais P. *Le nouvel age de la vieillesse: histoire du vieillissement de la population*. Paris: Editions Odile Jacob, 1993.
7. McMurray JJV, Stewart S. The burden of heart failure. *Eur Heart J* 2002; 4 Suppl: D50-D58.
8. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB et al. The epidemiology of heart failure: The Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6A-13A.
9. Cowie MR. Annotated references in epidemiology. *Eur J Heart Failure* 1999; 1: 101-107.
10. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993; 14: 1158-1162.
11. Murphy NF, Simpson CR, McAlister CA et al. National survey of the prevalence, incidence, primary care burden, and treatment of heart failure in Scotland. *Heart* 2004; 90: 1129-11369.
12. Mosterd A, Cost B, Hoes AW et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001; 22 (15): 1318-1327.
13. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB et al. Survival after the onset of congestive heart failure in the Framingham heart study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-115.
14. *** Milliman & Robertson: Health Cost Index Report, 1995; <http://www.healthcostindex.com>
15. Ungureanu G, Alexa ID, Seica A. Insuficiența cardiacă la vârstnici - problematica managementului. *Rev Med Chir* 2003; 107 (supl 2).
16. Ungureanu G, Alexa ID, Stoica O. Iatrogenia și vârstnicii. *Rev Med Chir* 2007; 111 (3): 803-810.
17. Vulpoi C, Ungureanu G, Stoica O. Educația terapeutică a pacientului - metodă de optimizare a tratamentului bolilor cronice. *Rev Med Chir* 2007; 111 (1): 13-18.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ REZISTENTĂ LA TRATAMENT

Ileana Antohe

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

Clinica I Medicală-Cardiologică "C.I. Negoită"

Disciplina Nursing

REFRACTORY ARTERIAL HYPERTENSION (Abstract): The present review synthesises "the state of the art" concerning resistant (refractory) arterial hypertension (RAH). Definition, epidemiology, frequent risk factors, clinical conditions and causes of therapeutic resistance of RAH are revisited. Pathogenic hypothesis and related therapeutic approaches are explored. The paper lists current and new pharmacological therapies of RAH and introduces the latest interventional approach (the Rheos BHT system) to this form of arterial hypertension. **Key words:** RESISTANT (REFRACTORY) ARTERIAL HYPERTENSION (RAH), DEFINITION, EPIDEMIOLOGY, THERAPY, INTERVENTIONAL APPROACH

DEFINIȚIA HTAR

Hipertensiunea arterială rezistentă (refractară) la tratament (HTAR) este definită prin consensul experților (1,2) ca persistența valorilor crescute ale TA $\geq 140/90$ mm Hg, respectiv $\geq 130/80$ mm Hg la pacienții diabetici sau/și cu afectare renală cronică (creatinină $> 1,5$ mg% și/sau proteinurie > 300 mg/24 ore) sau boală cardiovasculară instalată, ori a TA sist = 160 mm Hg la pacienții cu HTA sistolică izolată, în condițiile unui tratament antihipertensiv corect, care asociază minim trei antihipertensive, în doze optime (incluzând un diuretic).

Conform acestei definiții, pacienții recent diagnosticați cu HTA sau cei care nu primesc tratament conform specificărilor de mai sus nu pot fi încadrați ca având HTAR.

PREVALENȚA HTAR

Prevalența HTA cu adevărat rezistente la tratament este dificil de apreciat, variind, în diferitele studii publicate, între 5% (3)

și 40% (4). O serie de studii clinice mari, incluzând pacienți hipertensivi atent controlați, cu regimuri terapeutice intensive, oferă date credibile asupra prevalenței reale a HTAR.

Studiul ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - 5) a inclus peste 33.000 de pacienți cu HTA și alți factori de risc cardio-vascular asociați, cu vârstă peste 55 de ani, randomizați sub tratament cu Amlodipina, Lisinopril sau Clortalidonă. În cursul studiului, terapia randomizată a fost titrată ca doză pentru obținerea controlului terapeutic al HTA. Când acest obiectiv nu a fost atins, la libera alegere a clinicienilor, a fost permisă adăugarea altor droguri antihipertensive, până la obținerea valorilor țintă ale HTA ($< 140/90$ mm Hg). După 5 ani de urmărire, în studiul ALLHAT 34% din pacienți nu atinseseră valorile terapeutice țintă ale TA, iar 27% dintre acești subiecți primeau cel puțin 3 droguri antihipertensive, corespunzând deci definiției HTAR.

Studiul CONVINCE (6) a demonstrat și

el că HTAR este frecvent întâlnită. Studiul a inclus peste 16.000 de pacienți hipertensivi, randomizați să primească fie Verapamil SR, fie altă medicație antihipertensivă (Atenolol sau Hidroclorotiazidă). Asocierea oricăror altor droguri antihipertensive a fost permisă pentru reducerea valorilor TA < 140/90 mm Hg. După 3 ani de urmărire, 33% din pacienții incluși în studiul CONVINCEN nu atinseseră valorile țintă ale TA, iar 17-18% dintre acești subiecți primeau cel puțin 3 droguri antihipertensive, având deci, conform definiției prezentate, HTAR.

Studiul LIFE (7) a inclus pacienți cu HTA severă, care prezentau hipertrofie ventriculară stângă. După 5 ani de urmărire, sub tratament antihipertensiv susținut, doar 46-49% din subiecți aveau valori ale TA < 140/90 mm Hg, restul (> 50 %) fiind pacienți cu HTAR.

Factorii clinici frecvent asociați cu HTAR includ: diabetul zaharat, boala renală cronică, obezitatea, vârsta înaintată, rasa neagră, apneea de somn și aportul alimentar sodat crescut (4,8,9,10,11).

EVALUAREA PACIENȚILOR CU HTAR

Înainte de a încerca să sistematizăm etapele unei evaluări corecte a pacienților cu HTAR, se cuvine făcută o distincție clinică importantă. Așa cum sublinia Tikarski (12) în 2005, există 3 categorii de rezistență terapeutică în HTA: pacientul rezistent, clinicianul rezistent și HTA cu adevărat refractară la tratament.

Situația "pacientului hipertensiv rezistent la tratament" include cazurile, relativ frecvente, de noncompliance terapeutică, eventualitate ce trebuie atent evaluată înainte de a concluziona asupra caracterului cu adevărat refractar al HTA la terapie (4,12).

Situația "clinicianului rezistent" grupează circumstanțele care conduc la erori de măsurare a TA, pseudo-HTA vârstnicilor

și HTA "de halat alb", cât și nedoritele erori terapeutice întâlnite în practică (asocieri antihipertensive ilogice sau interacțiuni medicamentoase care reduc eficiența medicației antihipertensive (4,12).

Ultima eventualitate, HTA refractară la tratament, include pacienți cu hipervolemie sau retenție hidrică (deseori obezi, cu rezistență la insulină sau sindrom metabolic), cazurile cu hiperactivare a sistemului simpatic (tabagism, consum cronic de etanol) și, mai rar, HTA secundare nediagnosticate (4,12).

Experiența practică zilnică (4,12), precum și o serie de studii publicate în literatură (13,14) sugerează că una dintre cele mai frecvente cauze de falsă rezistență la tratament a HTA o reprezintă lipsa de aderență a pacienților la terapia farmacologică sau modificarea stilului de viață, precum și consumul ocult de droguri exogene (agenți simpatomimetici, suplimente alimentare vegetale/naturiste, antiinflamatorii nesteroidiene și corticosteroizi).

MĂSURAREA CORECTĂ A TA

O primă condiție pentru afirmarea diagnosticului de HTAR o constituie măsurarea corectă a TA (una din principalele surse de eroare, în cadrul categoriei de "clinician rezistent" descrisă de Tykarski - 12). În ambulator, se recomandă determinarea TA în poziție șezândă, cu brațul sprijinit la nivelul înălțimii cordului, după minim 5 minute de repaus, folosind un tensiometru corect calibrat, cu manșetă de dimensiuni corespunzătoare. Dimensiunile inadecvate ale manșetei pot determina erori de măsurare ale TA sistolice de 5 - 15 mm Hg ale TA. Se recomandă ca pacientul să nu fi fumător cu 15 - 30 minute înainte de evaluare, deoarece fumatul poate determina creșterea TA sistolice cu 5 - 20 mm Hg (15). De asemenea, consumul unei cești de cafea poate crește TA sistolică cu 1 - 2 mm Hg (16).

Diagnosticul de HTAR poate fi formulat în cazul descoperirii unor valori ale TA >

140/90 mm Hg la 3 determinări succesive, în condițiile unui tratament corect urmat, cu minim 3 droguri antihipertensive, ce includ obligatoriu un diuretic. Dacă valoarea TA determinate cu ocazia unei vizite este > 160/100 mm Hg, nu sunt necesare determinări suplimentare pentru afirmarea diagnosticului de HTAR (1).

Explorările de laborator care trebuie efectuate vizează investigarea eventualelor visceralizări ale HTA la nivelul "organelor țintă" și factorilor de risc cardio-vascular asociați (1,2). Prezența tahicardiei poate sugera hipervolemia sau creșterea tonusului simpatic (17), situații des întâlnite la pacienții cu HTAR. Determinarea reninei plasmatice nu este utilă în documentarea hipervolemiei, dar poate fi considerată în cazurile în care se suspectează o cauză secundară de HTA (4).

Există situații în care descoperirea unei valori necontrolate a TA în cabinet este discordantă cu valorile normale ale TA, măsurate la domiciliul pacientului. Pentru descoperirea acestor cazuri de HTAR "de halat alb" ("white coat resistant hypertension") se recomandă monitorizarea automată a TA pe 24 ore la domiciliul pacientului (4,18). Pacienții cu HTAR "de halat alb" nu prezintă visceralizări ale HTA. Studiile clinice (18,19) sugerează că aproximativ o treime din pacienții cu HTA aparent rezistentă aparțin acestei categorii, prezența hipertrofiei ventriculare stângi corelându-se cel mai bine cu realitatea rezistenței la tratament a HTA (19).

La pacienții vârstnici, descoperirea unei aparente HTAR poate reprezenta de fapt o pseudo-hipertensiune, datorată determinării incorecte a TA, falsificată de ateroscleroza severă a arterelor periferice. Această situație este ușor de identificat clinic, prin prezența semnelor Osler (4,20): pulsul radial și brahial rămâne palpabil, chiar în situația comprimării arterei brahiale prin umflarea manșetei tensiometrului. Pseudo-HTA poate

fi confirmată prin determinarea invazivă, intraarterială a TA (4).

NONCOMPLIANȚA (NONADERENȚA) TERAPEUTICĂ

Definirea HTAR ca persistență a valorilor crescute ale TA, în pofida tratamentului antihipertensiv corect (asociere a minim 3 droguri antihipertensive, din care obligatoriu un diuretic) implică complianța terapeutică a pacienților și reajustarea dozelor medicamentoase. O serie de studii (4,21) sugerează că în peste 50 % din cazurile de HTA necontrolate terapeutic dozele medicamentoase nu au fost crescute corespunzător de către medicii curanți.

Pe de altă parte, unii pacienți nu iau corect dozele de medicamente prescrise, din rațiuni economice (4) sau din alte motive. Efectele secundare ale medicației nu par să dețină un rol major în motivarea noncompliancei terapeutice a pacienților (4).

Noncompliance terapeutică este sugerată de o serie de semne: neprezentarea la vizitele medicale de dispensarizare programate sau absența unor dovezi clinice ale răspunsului terapeutic (de exemplu, persistența tahicardiei la un pacient cărui i s-a prescris un betablocant sau Verapamil). Cu toate acestea, nonaderența terapeutică este deseori dificil de documentat sau exclus obiectiv. Numărătoarea tabletelor rămase de antihipertensive este greu aplicabilă la pacienții din ambulator (4,18).

INTERFERAREA MEDICAMENTOASĂ A EFECTELOR DROGURILOR ANTIHIPERTENSIVE DE CĂTRE ALȚI AGENȚI FARMACOLOGICI

În cazul pacienților cu HTAR medicul curant trebuie să întrebe pacientul despre utilizarea altor substanțe care pot interfera sau antagoniza acțiunea drogurilor antihipertensive (prescrise sau autoadministrate). Printre acestea se numără: agenții simpatomimetici (efedrină, pseudoefedrină, fenil-

efrină, cocaină, amfetamine), suplimente vegetale (yohimbina, ginseng), steroizi anabolizanți, inhibitori ai apetitului, eritropoetină. Aceste substanțe se regăsesc doar în 2 % din HTAR (4). Antiinflamatoarele nesteroidiene și inhibitorii de ciclooxigenază-2 pot determina creșterea TA diastolice (22). Aceste droguri împiedecă eliminarea sodiului, determinând retenție hidrosalină, inhibă producerea locală, la nivel renal, a prostaglandinelor vasodilatatoare, interferând astfel eficacitatea terapeutică antihipertensivă a diureticelor și inhibitorilor ACE, dependentă de prezența acestor prostaglandine (22,23). Efectul anticalcicelor nu este modificat în cazul acestei asocieri (4, 22,23).

Evaluarea stilului de viață și dietei pacienților cu HTAR este, de asemenea, importantă. Consumul exagerat de alcool (> 3-4 băuturi/zi - 24) și aportul exagerat de sare (definit prin excreția urinară de sodiu > 150 mEq/24 ore) pot conduce la apariția HTAR. Frecvența sensibilității crescute la sare este mai mare la pacienții vârstnici (> 60 ani), în cazul rasei negre, obezilor și bolnavilor cu afectare renală (4,25). Obezitatea crește dozele necesare de medicație antihipertensivă și se întâlnește la 40 % din cazurile de HTAR (4,26,27).

EVALUAREA CAUZELOR SECUNDARE DE HTAR

Un studiu efectuat în 1991 de Anderson G.N. Jr. și colab. (28) pe un lot de peste 4.000 de pacienți cu HTAR evaluați într-un centru terțiar, pe o perioadă de 18 ani, a identificat o cauză secundară de HTA la 10 % din bolnavii cu HTAR. În același studiu, 17 % din pacienții cu HTAR peste 60 de ani prezentau o cauză secundară de HTA.

Cea mai frecventă cauză de HTA secundară o reprezintă boala renală parenchima-toasă cronică, rezultat al nefropatiei diabetice și/sau al nefroangiosclerozei hipertensive (4,28).

O altă cauză frecventă de HTA secundară este reprezentată de boala reno-vasculară aterosclerotică, în special la fumători (4,28). Prezența acesteia este sugerată de apariția unui suflu vascular abdominal nou, hipokalemie sau de agravarea recentă a severității HTA. Investigarea sistematică a stenozei aterosclerotice a arterelor renale este justificată în cazurile de HTAR, datorită efectelor favorabile ale angioplastiei cu stent asupra evoluției HTA. Totuși, la pacienții cu boală reno-vasculară aterosclerotică, valorile postprocedurale ale TA se pot menține crescute, datorită "renalizării" HTA.

Alte cauze secundare de HTAR sunt hiperaldosteronismul (mult mai frecvent întâlnit în practică decât se considera anterior - 31,32, 33,34,35,36), feocromocitomul (4,33) și apneea de somn (29,30).

O multitudine de studii recente (8,9, 10,11,31,32,33,34,35) au documentat importanța crescută a excesului de aldosteron în rezistența la tratament a HTA. Într-un studiu prospectiv, efectuat în 2002, Calhoun D.A. et al. (35) au găsit o prevalență de 20% a hiperaldosteronismului într-o populație afro-americană de pacienți cu HTAR. Această prevalență este apropiată de cea de 17 % raportată de Galley et al. (36) pentru hiperaldosteronism la bolnavii cu HTAR evaluați în serviciile specializate. Majoritatea studiilor publicate (8,9,11) comunică o incidență de 15 - 20% a hiperaldosteronismului la pacienții cu HTAR.

Mecanismele prin care excesul de aldosteron favorizează rezistența terapeutică în HTA includ: retenția crescută de sodiu, cu hipervolemie secundară (efect clasic cunoscut), dar și o serie de efecte directe, extrarenale ale aldosteronului: efect vasoconstrictor, la nivelul fibrelor musculare netede vasculare și reducerea complianței vasculare (31,33). Se pare că excesul de aldosteron este un continuum fiziopatologic de la HTA cu renină scăzută și aldosteron normal, la hiperaldosteronismul primar adevărat (11).

EVALUAREA PROFILULUI HEMODINAMIC CIRCADIAN AL HTAR

Evaluarea profilului hemodinamic circadian al HTAR sub tratament oferă adevărate oportunități de remanierii schemei terapeutice (37,38). Monitorizarea automată a TA pe 24 - 48 ore la pacienții cu HTAR relevă, în majoritatea cazurilor, un profil hemodinamic non-dipper (37). Majoritatea acestor bolnavi primesc drogurile antihipertensive în prize unice matinale (38). Reajustarea orarului terapeutic, cu administrarea aceluiași droguri și doze antihipertensive în 2 prize (matinală și vespérală) a condus în studiile menționate la ameliorarea controlului terapeutic al HTA, reducerea profilului non-dipper și scăderea semnificativă a altor factori de risc cardio-vascular asociați (glicemie, colesterol, fibrinogen, albuminurie - 37). Autorii studiilor menționate concluzionează că momentul administrării terapiei poate fi mai important pentru managementul HTAR și controlul circadian al profilului hipertensiv decât schimbarea schemei terapeutice.

TRATAMENTUL HTAR

Respectarea tratamentului nonfarmacologic nu își pierde importanța în cazul pacienților cu HTAR. Reducerea aportului de sare determină scăderea TA cu 2 - 8 mm Hg, iar scăderea consumului de alcool antrenează reducerea TA cu 2 - 4 mm Hg. Scăderea ponderală și activitatea fizică zilnică (de tipul plimbării în pas alert, 30 - 45 min/zi) conduc la scăderea TA cu 4 - 9 mm Hg (4).

Creșterea complianței terapeutice a pacienților cu HTAR poate fi încurajată prin diferite sisteme de reamintire (telefonice sau computerizate) sau prin întâlniri frecvente în ambulator cu asistente medicale specializate în managementul și îngrijirea HTA ("nurse practitioners" - 4,39).

Există puține studii randomizate care să ghideze alegerea terapiei la pacienții cu

HTAR. Conduita practică se bazează, de regulă, pe raționamentul fiziopatologic și experiența clinică a practicianului (4).

Deoarece la pacienții cu HTAR hipervolemia este frecvent întâlnită (4,40), o abordare terapeutică logică constă în creșterea dozei de diuretic, la care răspund aproximativ 40% din pacienții cu HTAR (4,14,17, 41). La pacienții cu funcție renală normală, Hidroclorotiazida este eficientă în doze de 12,5 - 25 mg/zi, cu creșterea eficienței terapeutice odată cu creșterea dozei la 25 - 50 mg/zi (4). La pacienții cu insuficiență renală (Cl creatinină < 30 - 50 ml/min și creatinină plasmatică > 1,5 mg %) se recomandă utilizarea diureticelor de ansă cu acțiune scurtă, de tipul Furosemidului (20 - 80 mg/zi) sau Bumetanidei (0,5 - 2 mg/zi), de 2 - 3 ori/zi (4,42). Natriureza intermitentă realizată prin administrarea acestor droguri în doză unică poate determina retenție secundară de sodiu, prin activarea SRAA, și controlul inadecvat al HTA. Diureticele de ansă cu acțiune îndelungată, de tipul Torasemidului (2,5 - 5 mg/zi), în doză unică zilnică, pot fi o alternativă, chiar dacă sunt mai scumpe (4).

O altă abordare logică o constituie asocierea unor antihipertensive din clase diferite, cu mecanisme diverse de acțiune: reducerea hipervolemiei (diuretice și antagoniști de aldosteron), reducerea hiperactivității simpatice (betablocante), scăderea rezistenței vasculare periferice (prin inhibarea SRAA cu inhibitori ACE, blocați ai receptorilor de angiotensină sau antagoniști de aldosteron), favorizarea relaxării fibrelor musculare netede (calciublocante dihidropiridinice, alfablocante - 43) sau droguri cu efect vasodilatator direct (Hidralazina, Minoxidil - 44).

Se recomandă asocieri terapeutice cu mecanisme de acțiune antihipertensive sinergice. Astfel, asocierea unui betablocant sau inhibitor ACE cu un diuretic poate contracara efectul de stimulare al SRAA indus

de diuretic. Asemenea asocieri antihipertensive logice includ alăturarea unui diuretic cu un inhibitor ACE, betablocant sau blocant al receptorilor de angiotensină sau asocierea unui inhibitor ACE cu un blocant calcic.

O altă alternativă o oferă creșterea dozei de droguri antihipertensive (4) sau modificarea numărului de prize (fracționarea) dozelor antihipertensive (37,38).

În cazurile care nu răspund la asocierea diuretic, inhibitor ACE, blocant calcic, dată fiind frecvența crescută a hiperaldosteronismului la pacienții cu HTAR asocierea antagoniștilor de aldosteron reprezintă o secvență terapeutică logică și eficientă (8,9,10,11,31,32,33). Asocierea Spironolactonei în doză mică (12,5 – 50 mg/zi – 8,32) sau Amiloridului (32) determină o scădere suplimentară a TA sistolice și diastolice, statistic semnificative, la bolnavii cu HTAR. Efectele secundare ale antagoniștilor de aldosteron sunt rare (< 10 % din cazurile tratate), incluzând ginecomastia, hiperpotasemia și insuficiența renală (Cl creatinină < 50 ml/min) – ultimele două survenind mai frecvent la pacienții cu diabet zaharat asociat (8).

O serie de studii recente (45,46,47) au dovedit eficiența Eplerenonei, un antagonist selectiv de aldosteron, în tratamentul pacienților cu HTA esențială. Administrarea Eplerenonei la bolnavii cu HTAR ar putea fi benefică, evitând efectele secundare antiandrogenice și antiprogesteronice nedorite ale Spironolactonei (8). Nu sunt încă publicate studii privind eficiența terapeutică a Eplerenonei la pacienții cu HTAR.

Administrarea combinată a alfa- și beta-blocantelor (Labetalol, Carvedilol) ar putea ameliora controlul terapeutic al HTAR (4).

Vasodilatatoarele cu acțiune centrală (clonidina, blocantele α_2 -adrenergice, rezerpina în doze mici) și vasodilatatoarele directe (Hidralazina, Minodixilul) pot reprezenta resurse terapeutice suplimentare utile la pacienții cu HTAR care le tolerează (4,43,44). La pacienții care primesc tratament

cu vasodilatatoare este necesară asocierea unor doze crescute de betablocante (Metoprolol, Atenolol) și diuretice de ansă (Furosemid) pentru contracararea tahicardiei reflexe și retenției hidrosaline (4).

În unele cazuri de HTAR pot fi necesare asocieri antihipertensive neobișnuite. De exemplu, asocieri duale de diuretice (Spironolactonă 25 – 50 mg/zi cu Hidroclorotiazidă 12,5 – 25 mg/zi sau diuretic de ansă), determinând scăderea TA sistolice cu 20 – 25 mm Hg și a TA diastolice cu 10 – 12 mm Hg (4,8) sau asocieri duale de anticalcice (dihidropiridinice – Amlodipină cu anticalcic nondihidropiridinic), conducând la reducerea TA sistolice cu 6 mm Hg și a TA diastolice cu 8 mm Hg (4,48), ori asocierea unui inhibitor ACE cu un blocant al receptorilor de angiotensină, cu scăderea TA sistolice cu 5 – 6 mm Hg (4,49). În cazul asocierii acestor regimuri antihipertensive mai puțin obișnuite este necesară urmărirea atentă a efectelor secundare medicamentoase (riscul diselectrolitemiilor în cazul asocierilor diuretice duale, riscul de hiperpotasemie în cazul asocierii inhibitorilor ACE cu BRA).

PERSPECTIVE TERAPEUTICE NOI ÎN HTAR

Recent (50) au fost comunicate rezultatele preliminare ale unui studiu european și american de fază 2 privind utilizarea unui nou tratament intervențional în cazul pacienților cu HTAR.

De Leeuw P. (de la Spitalul Universitar Maastricht) a comunicat în mai 2007 la întâlnirea ACC și SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) rezultatele utilizării sistemului Rheos Baroreflex Hypertension Therapy (BHT) în reducerea TA. Sistemul Rheos BHT include un generator de puls (de mici dimensiuni) – implantat subclavicular, 2 catetere-electrod fine – implantate la nivelul arterelor carotide dreaptă și stângă, conectate la generatorul

de puls și sistemul extern de programare Rheos – utilizat pentru reglarea noninvasivă a energiei de activare a generatorului. Acest sistem activează electronic baroreflexele, trimițând impulsuri sistemului nervos central, care le interpretează ca o creștere a TA.

Sistemul nervos central comandă ca răspuns diferitelor mecanisme de control nervos (de la nivel vascular, cardiac și renal) scăderea TA.

Utilizarea sistemului Rheos BHT la 49 de subiecți cu HTAR, cu valori ale TA sistolice > 160 mm Hg, aflați sub triplă asociere antihipertensivă (incluzând un diuretic), a

condus la scăderi medii ale TA sistolice de 20 mm Hg și a TA diastolice de 16 mm Hg la 6 luni, cu reducerea frecvenței cardiace (în medie cu 9 bătăi/min). În studiile pe animale utilizarea sistemului Rheos BHT a determinat și ameliorarea fracției de ejecție a VS. Implantarea dispozitivului nu a determinat modificări posturale ale TA, stenoze carotidiene sau malfuncții ale generatorului la un an de la implantare.

Utilizarea sistemului Rheos BHT ar putea fi o alternativă terapeutică utilă la pacienții cu HTAR necontrolată optim sub terapii farmacologice rațional alese.

BIBLIOGRAFIE

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
3. Papadopoulos DP, Papademetriou V. Resistant Hypertension: Diagnosis and Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006; 11: 113-118.
4. Moser M, Serato JF. Resistant or Difficult to Control Hypertension. *N Engl J Med* 2006; 355: 385-392.
5. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA et al. Success and Predictors of Blood Pressure Control in Diverse North American Settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4 (6): 393-404.
6. Black HR, Elliott WJ, Grandits G et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoint (CONVINCE) Trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-2082.
7. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension Study (LIFE): A Randomized Trial Against Atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
8. Nishizaka MK, Calhoun DA. Use of Aldosterone Antagonists in Resistant Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6 (8): 458-460.
9. Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Calhoun DA. Aldosterone Antagonists: Effective Add-On Therapy for the Treatment of Resistant Hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4 (3): 353-359.
10. Calhoun DA. Use of Aldosterone Antagonists in Resistant Hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48 (6): 387-396.
11. Nishizaka MK, Calhoun DA. The Role of Aldosterone Antagonists in the Management of Resistant Hypertension. *Curr Hypertens* 2005; 7 (5): 343-347.
12. Tykarski A. Resistant Hypertension. *Blood Press* 2005; 14 (Suppl. 2): 42-45.
13. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290: 199-206.
14. Setaro JF, Black HR. Refractory Hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 543-547.
15. Omvik P. How Smoking Affects Blood Pressure. *Blood Press* 1996; 57: 71-77.
16. Jee SH, He J, Whelton PK et al. The effect of Chronic Coffee Drinking on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials. *Hypertension* 1999; 33: 647-652.

17. Graves JW, Bloomfield RL, Buckalew WM Jr. Plasma Volume in Resistant Hypertension: A Guide to Pathophysiology and Therapy. *Am J Med Sci* 1989; 298: 361-365.
18. Burnier M, Schneider MP, Chiolerio A et al. Electronic Compliance Monitoring in Resistant hypertension: the Basis for Rational Therapeutic Decisions. *J Hypertens* 2001; 19: 3353-41.
19. Veglio F, Rabbia F, Riva P et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Clinical Characteristics of the True and White-Coat resistant Hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23: 203-211.
20. Messerli FH, Ventura HO, Amodio C. Osler's Maneuvre and Pseudo-Hypertension. *N Engl J Med* 1985; 312: 1548-1551.
21. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC et al. Inadequate Management of Blood Pressure in A Hypertensive Population. *N Engl J Med* 1998; 339: 1957-1963.
22. Sowers JR, White WB, Pitt B et al. The Effects of Cyclooxygenase-2-Inhibitors and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Therapy on 24-Hour Blood Pressure in Patients with Hypertension, Osteoarthritis, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 161-168.
23. Whelton A, Fort JG, Pumaj A et al. Cyclooxygenase-2-Specific Inhibitors and Cardiorenal Function: A Randomized, Controlled Trial of Celecoxib in Older Hypertensive Osteoarthritis Patients. *Am J Ther* 2001; 8: 85-95.
24. Xin H, He J, Frontini MG et al. Effects of Alcohol Reduction on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension* 2001; 38: 1112-1117.
25. Weinberger MH. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Humans. *Hypertension* 1996; 27: 481-490.
26. Modan M, Almog S, Fuchs Z et al. Obesity, Glucose Intolerance, Hyperinsulinemia, and Response to Antihypertensive Drugs. *Hypertension* 1991; 17: 565-573.
27. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen NU et al. Hypertension in Overweight and Obese Primary Care Patients Is Highly Prevalent and Poorly Controlled. *Am J Hypertens* 2004; 17: 904-910.
28. Anderson GJ Jr, Blackman N, Streeten DH. Effect of Age on Prevalence of Secondary Forms of Hypertension in 4429 Consecutively Referred Patients. *J Hypertens* 1994; 12: 609-615.
29. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A et al. High Prevalence of Unrecognized Sleep Apnoea in Drug-Resistant Hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271-2277.
30. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Costhwaite N et al. Ambulatory Blood Pressure After Therapeutic and Subtherapeutic Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Obstructive Sleep Apnoea: A randomized Parallel Trial. *Lancet* 2002; 359: 204-210.
31. Epstein M, Calhoun DA. The Role of Aldosterone in Resistant Hypertension: Implications for Pathogenesis and Therapy. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9 (2): 98-105.
32. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of Low-Dose Spironolactone in Subjects with Resistant Hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16 (11): 925-930.
33. Epstein M. Resistant Hypertension: Prevalence and Evolving Concepts. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9 (1): 2-6.
34. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A et al. Primary Aldosteronism and Hypertensive Disease. *Hypertension* 2003; 42: 161-165.
35. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA et al. High Prevalence of Primary Aldosteronism among Black and White Subjects with Resistant Hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 892-896.
36. Galley BJ, Ahmad S, Xu L et al. Screening for Primary Aldosteronism without Discontinuing Hypertensive Medication: The Plasma Aldosterone-Renine Ratio. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 699-705.
37. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C et al. Effects of Time of Day of Treatment on Ambulatory Blood Pressure Pattern of Patients with Resistant Hypertension. *Hypertension* 2005; 46 (4): 1053-1059.
38. Calvo C, Hermida RC, Ayala DE et al. Effects of Time-Dependent Administration of Antihypertensive Treatment in Patients with Resistant Hypertension. *Med Clin (Barcelona)* 2006; 126 (10): 364-372.
39. Hill MN, Miller NH. Compliance Enhancement: A Call for Multidisciplinary Team Approach. *Circulation* 1996; 93: 4-6.
40. Vidt DG. Pathogenesis and Treatment of Resistant Hypertension. *Minerva Med* 2003; 94 (4): 201-214.
41. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant Hypertension: Comparing Haemodynamic Management to Specialist Care. *Hypertension* 2002; 39: 982-988.

42. Finnerty FA, Maxwell MH, Lunn Y et al. Long-Term Effects of Furosemide and Hydrochlorothiazide in Patients with Essential Hypertension: A Two-Year Comparison of Efficacy and Safety. *Angiology* 1977; 28: 125-133.
43. Sermeswamy A, Archawarak N. Methylodopa Supplement for Resistant Essential Hypertension: A Prospective Randomized Placebo-Control Crossover Study. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 (12): 1156-1161.
44. Sica DA. Minoxidil: An Underused Vasodilator for Resistant or Severe Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6 (5): 283-287.
45. Weinberg MH, Ronker B, Krause SL et al. Eplerenone, A Selective Aldosterone Blocker, in Mild-to-Moderate Hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 709-715.
46. Krum H, Nolly H, Workman D et al. Efficacy of Eplerenone Added to Renin-Angiotensin Blockade in Hypertensive Patients. *Hypertension* 2002; 40: 117-123.
47. White WB, Duprez D, St. Hilaire R et al. Effect of the Selective Aldosterone Blocker Eplerenone versus the Calcium Antagonist Amlodipine in Systolic Hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 1021-1026.
48. Saseen JJ, Carter BL, Brown TE et al. Comparison of Nifedipine Alone and with Diltiazem or Verapamil in Hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 109-114.
49. Mogensen CE, Neldam S, Takkanen I et al. Randomized Controlled Trial of Dual Blockade of Renin-Angiotensin System in Patients with Hypertension, Microalbuminuria, and Non-Insulin Dependent Diabetes: The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) Study. *BMJ* 2000; 321: 1440-1444.
50. Brookes L. Chronic Treatment of Resistant Hypertension with the Rheos Baroreflex Hypertension Therapy System. *Medscape Cardiology* 2007; posted 06/12/2007.

NOUTĂȚI

INFLUENȚA SISTEMULUI DE POLIMERIZARE ASUPRA PROPRIETĂȚILOR MECANICE ALE MATERIALELOR DE PROTEZARE PROVIZORIE.

Proteza provizorie pe perioada finalizării lucrărilor protetice permanente, a devenit o practică obișnuită. Este necesar ca materialele utilizate în acest scop să prezinte proprietăți mecanice adecvate mai ales dacă vor fi utilizate pentru refacerea morfo-funcțională în zone cu solicitări ocluzale mari. Majoritatea materialelor propuse de producători aparțin rășinilor acrilice sau compozite auto- sau foto-polimerizabile. Patru materiale (Trim, Luxatemp AM Plus, Luxatemp AM Plus Solar și Cool Temp Natural) au fost evaluate într-un test de încovoiere în trei puncte, la intervale variabile după preparare și stocare în condiții diferite (37°C în prezența sau absența apei; termociclare 5000 × 5-55°C). Valorile medii ale măsurătorilor au fost calculate și analizate statistic (testul Games-Howell; ANOVA) pentru a identifica influența mecanismului de priză și a naturii chimice a materialelor utilizate, asupra proprietăților mecanice. Rezistența la flexie a variat între 11,1 și 24,0 MPa iar modulul de flexie între 82,5 and 548,2 MPa pentru toate materialele cu excepția materialului cu priză duală (rezistență la flexie 82,4 MPa; modul de flexie 2060 MPa), după 10 minute de la preparare. Natura chimică și mecanismul de priză au influențat semnificativ proprietățile mecanice ($p < 0.001$), totuși comparând Luxatemp AM Plus cu Luxatemp AM Plus Solar, influența mecanismelor de priză s-a atenuat progresiv după amestec. Autorii concluzionează că rezistența la flexie și modulul de flexie depind semnificativ de durata intervalului de timp care urmează amestecului. Materialele pe bază de rășini compozite ar trebui preferate rășinilor metacrilice datorită proprietăților mecanice superioare. În cazul când este necesară o rezistență mecanică mare imediat după fabricare, sunt recomandate materialele provizorii cu priză duală (Balkenhol M, Mautner MC, Ferger P, Wöstmann B. Mechanical properties of provisional crown and bridge materials: chemical-curing versus dual-curing systems. *J Dent* 2008; 36 (1): 15-20).

Gianina Iovan

IMPLICAȚIILE ȘI ROLUL FIERULUI ÎN STEATOHEPATITELE NON ALCOOLICE

Camelia Cojocariu, Anca Trifan, C. Stanciu
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie

INVOLVEMENT AND ROLE OF IRON IN NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS
(Abstract): Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) was described by Ludwig mainly in obese, middle-aged women, often associated with diabetes mellitus and hyperlipidemia. In the recent years, NASH was found to be associated with male, nonobese, nondiabetic patients and with liver iron overload, which led to the hypothesis of iron playing a role in NASH pathogenesis. Increased ferritin with normal transferrin saturation is frequently found in fatty liver patients, but it reflects iron overload only in those patients in which it persists despite an appropriate diet. Insulin resistance hepatic iron overload (IR-HIO) is a new condition of hepatic iron overload, characterized by hyperferritinemia with normal or slightly increased transferrin saturation in the absence of hemochromatotic gene mutations. Although patients with IR-HIO have a high prevalence of insulin resistance-related metabolic disorders, the relationship of IR-HIO and NASH is unclear. Two characteristics allow differentiation of IR-HIO from genetic haemochromatosis: iron overload is heterogeneous from one hepatocyte to another in the periportal area, and sinusoidal iron is distributed throughout the lobule. In IR-HIO, fibrosis develops at a much lower hepatic iron burden than in genetic haemochromatosis, and sinusoidal iron, steatosis and inflammation could represent the histological mark of activity and progression of liver disease in IR-HIO. **Key words:** NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS, FERRITIN, METABOLIC SYNDROME, INSULIN-RESISTANCE HEPATIC IRON OVERLOAD

Descrisă inițial de Ludwig numai la femeile de vârstă medie, obeze, cu diabet zaharat și hiperlipemie, steatohepatita non alcoolică (SHNA) este tot mai frecvent întâlnită la bărbați normoponderali, fără diabet zaharat (1,2). În țările vestice, ficatul gras non-alcoolic reprezintă o adevărată problemă de sănătate prin prevalența în creștere (20%) și riscul evolutiv. SHNA este recunoscută ca una din cauzele de fibroză hepatică progresivă cu potențial evolutiv spre ciroză, insuficiență hepatică și cancer hepatocelular (3,4,5). În prezent, SHNA constituie cea mai frecventă anomalie histologică descoperită în cazul unei hepatocitolize fără cauză evidentă (3). Se apreciază

că persoanele cu indice de masă corporală (IMC) > 25 Kg/m² și vârstă peste 45 de ani au un risc apreciabil de a dezvolta fibroză hepatică în puncte sau chiar ciroză, independent de existența sau nu a hepatocitolizei (4). Factorii de risc clasici acceptați asociați SHNA sunt: obezitatea, diabetul zaharat tip 2, dislipidemia, insulinorezistența și hiperinsulinemia.

Diagnosticul steatohepatitelor non alcoolice este confirmat numai de punctia biopsie hepatică, leziunile fiind similare cu cele întâlnite în boala alcoolică a ficatului: steatoză macroveziculară și inflamație hepatocitară lobulară; prezența corpiilor Mallory și fibroza nu mai sunt considerate obli-

gatorii pentru diagnostic.

Implicarea fierului în patogeniza SHNA a constituit în ultimii 10 ani un subiect de mare interes, relația feritina serică - depozite de fier - mutațiile genei hemocromatozei ereditare (HFE) - SHNA continuând să fie un subiect extrem de controversat (3,6,7).

Prezența încărcării cu fier în steatohepatite este explicată de unii autori de prevalența crescută a mutațiilor C282Y (3,7) dar cel mai frecvent de asocierea consumului de alcool. Se consideră că după excluderea consumului de alcool (consum sub 20 g alcool/zi) rar se poate vorbi de o acumulare de fier datorată numai steatohepatitei (3,4,6,7). Rolul mutațiilor genei hemocromatozei ereditare (HFE) este controversat: în timp ce unii autori au relatat asocierea frecventă a mutațiilor cu SHNA (67%) în Australia și populația caucaziană din America de Nord (3,7,8), și corelarea mutațiilor cu gradul încărcării cu fier, în alte zone s-a constatat că mutațiile nu au nici o influență în patogeniza SHNA iar prezența lor la un pacient cu steatoză non alcoolică este o simplă asociere (5,9,10,11). Este însă acceptată că insulino rezistența contribuie la progresia leziunilor de fibroză la persoanele cu mutații ale genei hemocromatozei ereditare C282Y și HFE (11,12,13). Powell a constatat că pacienții hemocromatozici supraponderali au leziuni semnificative de steatoză, aceasta având un rol important în agravarea leziunilor hepatice determinate de excesul de fier (14). Această observație sugerează că evitarea surplusului ponderal trebuie avut în vedere în managementul pacienților cu hemocromatoză ereditară.

Cei mai mulți pacienți cu SHNA, 55%-62%, au valori crescute ale feritinei serice, dar sub 1000 ng/ml, în timp ce saturația transferinei înregistrează creșteri doar la 6%-22% din pacienți. Deși creșterea feritinemiei este frecventă, de cele mai multe ori nu asociază și încărcare cu fier (3,9). În

condițiile în care saturația transferinei este normală se poate admite că hiperferitinemia nu exprimă corect stocul de fier al organismului.

Examenul histologic al produsului de biopsie hepatică arată depozitarea fierului la nivelul celulelor Kupffer și hepatocitelor la mai puțin de jumătate din pacienți. Concentrația hepatică a fierului poate crește până la 90 mmol/g, însă indicele fierului hepatic este întotdeauna < 1,9 (1,6,15).

Trebuie avut în vedere că la pacienții cu steatohepatite creșterea masei hepatice prin steatoză, poate da rezultate fals scăzute ale concentrației hepatice a fierului și implicit ale indicelui fierului hepatic, multe încărcări hepatice cu fier fiind subdiagnosticate.

În 1997 Moirand et al. descria un sindrom clinico-biologic care asociază încărcare hepatică cu fier la elemente ale sindromului de insulino rezistență (obezitate androidă cu IMC > 25 Kg/m², hipertensiune arterială, diabet zaharat tip 2, dislipidemie) în absența unei cauze cunoscute de încărcare cu fier (status homozigot hemocromatozic, alcoolism) (1,2,4,16). Numită hepatosideroză dismetabolică, afecțiunea era considerată cea mai frecventă cauză de încărcare hepatică cu fier non hemocromatozică (4). Diagnosticul, de excludere, este evocat de cele mai multe ori de descoperirea fortuită a hipersideremiei și hiperferitinemiei. De cele mai multe ori steatoza este izolată dar 25% din pacienți pot prezenta leziuni de steatohepatită (SHNA), fibroză sau chiar ciroză (4,12).

Un rol important în acumularea hepatică a fierului era atribuit sindromului de insulino rezistență, interrelație sugerată de numeroase date clinice și experimentale. Argumentele clinice pentru această ipoteză sunt: prezența hiperferitinemiei la 20-30% din pacienții cu insulino-rezistență, corelarea insulinemiei și glicemiei cu feritinemie la acești pacienți, prezența încărcării hepatice cu fier la pacienții cu sindrom de

insulino-rezistență congenitală (1,16). Experimental s-a demonstrat că: externalizarea receptorilor transferinici se realizează cu intervenția insulinei, transferina are efect antiinsulinic iar fierul are rol de cofactor în transportul insulinodependent al glucozei (2,4). În același timp însă numai 15%-30% dintre pacienții cu insulino-rezistență dezvoltă încărcare cu fier ceea ce sugerează că în determinismul sindromului intervin și alți factori de mediu sau genetici (alții decât HFE) (4). Un alt argument care susține implicarea fierului în patogeneza/progresia leziunilor în steatohepatitele non alcoolice este cel terapeutic: pe loturi mici de studiu s-a constatat că la pacienții care au încărcare cu fier flebotomiile repetate ameliorează parametrii biochimici ai bolii metabolice și histologici hepatici (17).

Cu toate progresele înregistrate în descrierea metabolismului fierului relația fier-feritină-SHNA este neclară, fiecare nouă descoperire ridicând noi întrebări. Asocieră frecventă a încărcării cu fier cu insulino-rezistență și SHNA a introdus un nou termen, care a înlocuit vechea hepatosideroză dismetabolică - "insulin resistance hepatic iron overload" (IR-HIO). Sindromul se manifestă prin anomalii metabolice (obezitate, HTA, hiperlipidemie, diabet zaharat, hiperuricemie), hiperferitinemie cu saturare a transferinei normală sau ușor crescută (de regulă sub 45%), modificări histologice de SHNA și încărcare hepatică ușoară cu fier (comparativ cu nivelul feritinei) cu dispunere mixtă a depozitelor, hepatocitară și mezenchimală (3,5,12,18). Se estimează că IR-HIO reprezintă peste 70% din steatohepatitele non-alcoolice cu încărcare cu fier fără determinism HFE (5).

În patogeneza SHNA fierul ar putea acționa pe ficatul gras ca o doua injurie, "second hit". Fierul poate sta la baza inițierii stresului oxidativ, fenomen considerat promotor în patogeneza SHNA, iar câteva studii au remarcat ameliorarea insulino-rezis-

tenței după reducerea sideremiei prin flebotomii (3,11).

Modificările morfopatologice diferențiază net hemocromatoza ereditară de încărcarea cu fier din steatohepatitele non alcoolice: în steatohepatite depozitarea fierului se face în special în regiunile sinusoidale, în depozite distribuite intralobular și mai puțin în hepatocitele din zona periportală. Scorul indicelui fierului sinusoidal este net superior celui hepatocitar în steatohepatitele non alcoolice (45%), situație întâlnită excepțional în hemocromatoza genetică (3,7%) (19). Aceste modificări nu sunt specifice însă SHNA; aceeași dispunere a depozitelor hepatice de fier sunt descrise și în hepatitele cronice virale C.

În IR-HIO apariția fibrozei apare la valori mult mai reduse ale fierului hepatic comparativ cu hemocromatoza genetică. Se apreciază că fierul sinusoidal asociat cu leziunile de steatoză și inflamatorii reprezintă elementele histologice ce exprimă activitatea și progresia afectării hepatice (20).

Tabloul biochimic și histologic al sindromului este asemănător cu cel din boala feroportinei, sugerând că în patogeneza IRHIO ar putea interveni o tulburare la nivelul eliberării celulare a fierului (5,11).

La pacienții cu hepatocitoliză hiperferitinemia poate reflecta eliberarea feritinei din hepatocitele necrozate sau o secreție crescută de feritină, stimulată de citokinele inflamatorii (citokinele cresc transcripția genei feritinei la nivelul macrofagelor) (5). Sunt autori care consideră că în SHNA hiperferitinemia exprimă o încărcare cu fier numai la pacienții la care aceasta se menține constant crescută sub dietă corectă (11,21).

În SHNA atât necroza hepatocelulară cât și inflamația hepatică pot determina o creștere a feritinei disproporționat de mare față de adevăratul stoc de fier al organismului (9). Bugianesi și col consideră că în SHNA factorii semnificativi pentru fibroză sunt feritinemia și insulino-rezistența și nu depo-

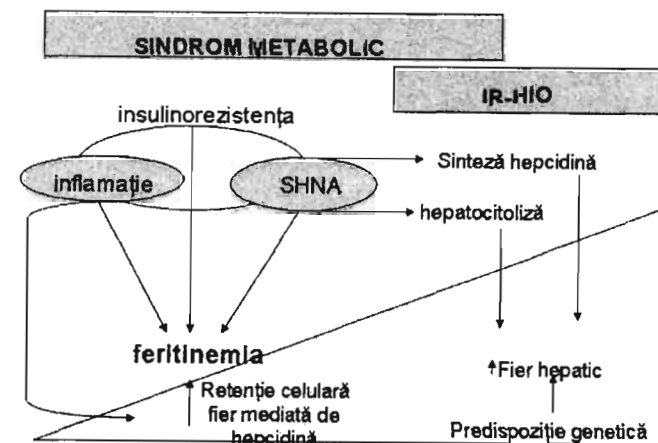


Fig. 1. Relația între feritinemie, fier hepatic, SHNA și sindromul metabolic (35)

zite hepatice de fier, iar hiperferitinemia reflectă mai curând status-ul metabolic și necroza hepatică decât un sindrom de încărcare cu fier (5). Acest fapt este cu atât mai evident cu cât comparând pacienții cu hemocromatoză cu cei cu IR-HIO cu valori egale ale concentrației fierului hepatic s-a constatat că ultimii au valori ale feritinemiei de trei ori mai mari decât pacienții hemocromatozici (5). Trombini consideră că discrepanța ar putea fi explicată de localizarea depozitelor de fier, feritina din hepatocite fiind eliberată în circulație mai greu decât feritina din sistemul reticuloendotelial. Acumularea hepatocitară a fierului în hemocromatoză și în macrofagele din compartimentul sinusoidal în SHNA, precum și faptul că gradarea Scheuer se consideră că subvaluează depozitele reticuloendoteliale sunt argumente care susțin ipoteza lui Trombini (9).

Recent s-a demonstrat că adipocitele exprimă hepcidina, hormonul ce se pare că joacă rolul principal în homeostazia fierului, expresia ei fiind exagerat de mare la pacienții obezi, pacienți care frecvent prezintă și încărcare grasă a ficatului (5,9) (fig. 1).

Nu s-a putut explica însă de ce creșterea hepcidinei, care în mod normal determină reducerea absorbției intestinale a fierului și mobilizarea fierului din țesuturi, se însoțește la pacienții obezi de hiperferitinemie.

Bugianesi et al. consideră că acumularea hepatică de fier are rol de cofactor în progresia ficatului gras spre SHNA în zonele cu prevalență crescută a mutațiilor HFE (5).

Deși numeroase studii au confirmat o legătură strânsă între SHNA, feritinemie, încărcare cu fier, nu este clar încă dacă tulburările metabolice determină încărcare cu fier la persoane predispuse sau acumularea de fier precede sindromul metabolic la pacienții cu IR-HIO (9,11).

Explorarea și analiza implicării și rolului fierului în evoluția și progresia bolilor cronice hepatice este unul din domeniile hepatologiei care a cunoscut unele dintre cele mai radicale schimbări în ultimul deceniu. Putem afirma că explicarea rolului fierului în patogeneza hepatopatiilor s-a schimbat de la an la an, ceea ce ne îndreptățește să credem că în scurt timp multe aspecte ipotetice vor avea confirmare bazată pe dovezi.

BIBLIOGRAFIE

1. Deugnier Y, Moirand R, Mendler M, Brissot P. Surcharges en fer non hemochromatosique. *Hepato-Gastro* 2000; 7: 103-107.
2. Mendler M, Turlin B, Moirand R, Jouanolle A, Sapey T, Guayader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterol* 1999; 117: 1155-1163.
3. Herruzo JAS, Solís-Muñoz P. Iron, hepatitis C virus and hepatic steatosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96 (12): 809-817.
4. Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 2002; 35: 746-752.
5. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S et al. Relative Contribution of Iron Burden, HFE Mutations, and Insulin Resistance to Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver. *Hepatology* 2004; 39 (1): 179-187.
6. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic Steatohepatitis: An Expanded Clinical Entity. *Gastroenterol* 1994; 107: 1103-1109.
7. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley LL et al. Increased Hepatic Iron Concentration in Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Increased Fibrosis. *Gastroenterol* 1998; 114: 311-318.
8. Bonkovsky HL, Banner BF, Lambrecht RW, Rubin RB. Iron in liver diseases other than hemochromatosis. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 65-82.
9. Trombini P, Piperno A. Ferritine, metabolic syndrome and NAFLD: Elective attractions and dangerous liaisons. *J Hepatol* 2007; 46: 549-552.
10. Deguti MM, Sipahi AM, Gazotto LCC et al. Lack of evidence for pathogenic role of iron and HFE gene mutations in Brazilian patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 739-745.
11. Younossi MZ. The Effect of Steatosis on Other Liver Disease. AASLD Postgraduate Course. *Pathophysiologic Basis for the Therapy of Liver Disease* 2007: 60-67.
12. Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 2002; 35: 746-752.
13. Adams LA, Angulo P, Abraham SC, Torgerson H, Brandhagen D. The effect of the metabolic syndrome, hepatic steatosis and steatohepatitis on liver fibrosis in hereditary hemochromatosis. *Liver Int* 2006; 26 (3): 298-304.
14. Powell EE, Ali A, Clouston AD et al. Steatosis is a cofactor in liver injury in hemochromatosis. *Gastroenterol* 2005; 129 (6): 1937-1943.
15. Hezode C, Dhumeaux D. Fer et hépatopathies chroniques (en dehors de l'hémochromatose génétique et de l'hépatosidérose dys-metabolique). *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: B82-B87.
16. Moirand R, Mortaji A, Loreal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. Liver iron overload with normal transferrin saturation: a new syndrome. *Lancet* 1997; 349: 95-97.
17. Riquelme A, Soza A, Nazal L et al. Histological Resolution of Steatohepatitis After Iron Depletion. *Dig Dis Sciences* 2004; 49 (6): 202-209.
18. Chitturi S, George J. Interaction of iron, insulin resistance, and nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5 (1): 18-25.
19. Turlin B, Mendler MH, Moirand R, Guyader D, Guillygomarc'h A, Deugnier Y. Histologic Features of the Liver in Insulin Resistance-Associated Iron Overload. A Study of 139 Patients. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 263-270.
20. Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (8): 2448-2255.
21. Berkhan L. Interpretation of an elevated serum ferritine. *Cont Med Ed* 2002; 29 (1): 45-48.

ANOMALIILE HEMOSTAZEI ÎN SUFERINȚELE HEPATICE

Dana Mitrică, V.L. Drug, Cristina Cijevski Prelipcean, Mărioara Stan

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași

HEMOSTATIC DISORDERS IN LIVER DISEASE (Abstract): Hemorrhagic complications are common in patients with liver diseases and contribute to the morbidity and mortality associated to this condition. The liver plays a central role in the hemostatic process as here all clotting factors and their inhibitors are synthesized. Liver damage is commonly associated with variable impairment of hemostasis due to multiple causes: decreased synthesis of clotting and inhibitor factors, decreased clearance of activated factors, hyperfibrinolysis, accelerated intravascular coagulation, quantitative and qualitative platelet defects. Their clinical implications remain to be elucidated, so further studies addressing this issue are needed. **Key words:** LIVER DISEASE, COAGULATION, HEMOSTASIS, BLEEDING

Incidența complicațiilor hemoragice survenite în evoluția suferințelor hepatice diferă în funcție de gravitate și particularitățile clinice și constituie o cauză importantă de morbiditate și mortalitate. În astfel de cazuri, sursa principală a sângerărilor decelabile pe plan clinic este tubul digestiv (varice esofagiene, gastrice, ulcere, gastrite), deși laboratorul semnalează concomitent numeroase perturbări ale procesului de hemostază, mai puțin recunoscute și tratate în practica medicală de rutină (1).

Încercările de a stabili o legătură strictă între anomaliile hemostazei la bolnavii hepatici și gravitatea hemoragiilor nu au fost pe deplin concludente, ceea ce sugerează că sindromul hemoragipar este condiționat multifactorial. Alături de numeroasele sale funcții, ficatul joacă un rol esențial în economia proteinelor plasmice care intervin în procesele de coagulare și fibrinoliză. Majoritatea factorilor de coagulare (fibrinogenul, protrombina, factorii V, VII, IX, X, XI, XII, XIII), precum și antitrombina III, proteina C, proteina S, plasminogenul, α_2 -

antiplasmina și o parte din inhibitorii activării plasminogenului sunt produși predominant la nivelul hepatocitelor. Astfel, se explică de ce, bolile hepatice se asociază adesea cu anomalii ale hemostazei și, implicit cu apariția hemoragiilor cutanate și mucoase.

Mecanismele patogenice care generează sindromul hemoragipar din afecțiunile hepatice sunt complexe și incomplet elucidate. Principalele aspecte legate de perturbările hemostazei se referă la scăderea sintezei factorilor de coagulare, modificările numărului și/sau funcției plachetelor sangvine, creșterea fibrinolizei (1,2).

În esență, anomaliile hemostazei care survin în hepatopatiile cronice sunt reprezentate de (3,4):

1. Reducerea sintezei factorilor de coagulare (insuficiența hepatică, malabsorbția de vitamina K);

2. Reducerea sintezei inhibitorilor coagulării;

3. Creșterea fibrinolizei (reducerea clearance-lui activatorilor fibrinolizei, reduce-

rea sintezei inhibitorilor fibrinolizei);

4. Coagularea intravasculară diseminată;

5. Anomalii cantitative și/sau calitative ale trombocitelor.

1. REDUCEREA SINTEZEI FACTORILOR COAGULĂRII

Scăderea concentrației plasmatice a factorilor coagulării poate fi consecința unui deficit de sinteză sau a unui consum în exces. Reducerea nivelului plasmatic al diverselor variabile ale hemostazei se corelează cu scăderea unor indicatori ai sintezei hepatice de proteine (albumina serică, colinesteraza) și recunoaște drept cauză principală reducerea capacității de sinteză a hepatocitelor (5). Trebuie precizat însă, că modificarea vitezei de sinteză a unei anumite proteine hepatice se poate datora nu atât reducerii capacității de sinteză, cât mai ales unor variații în reglarea sintezei. Spre exemplu, în cursul unei reacții de fază acută, sinteza hepatică de proteine se modifică sub acțiunea interkeukinei-6, astfel încât concentrația fibrinogenului crește, în timp ce nivelele de factor XII și de colinesterază serică (proteine cu turnover lent) se reduc (6).

Tendința la hemoragie a bolnavilor hepatici se explică printr-o asociere de perturbări la care concură trombocitopenia, alungirea timpului de protrombină, accelerarea fibrinolizei. În aceste cazuri, fibrinoformarea decurge mai lent, iar cheagul rezultat, mai sărac în α_2 -antiplasmină și factor XIII, este mai susceptibil la fibrinoliza inițiată de concentrații relativ crescute de t-PA. Astfel de observații au o importanță practică deosebită, subliniind riscul de hemoragii la pacienții cu insuficiență hepatică ce urmează a fi supuși unor intervenții chirurgicale (7,8).

Trebuie menționat faptul că ficatul prezintă o rezervă suficient de mare a capacității de sinteză a factorilor coagulării, astfel încât nivelul lor plasmatic scade semnificativ doar în insuficiența hepatică avansată.

În afecțiunile hepatice cronice, alterarea funcției de proteosinteză a ficatului se traduce prin scăderea complexului protrombinic (factorii V, VII, X, protrombina), a factorului XIII, antitrombinei III, proteinei C și a plasminogenului, în condițiile în care nivelul plasmatic de fibrinogen se menține în limite normale, iar nivelul plasmatic de factor VIII prezintă o creștere semnificativă. În practică, acești parametri nu se evaluează de rutină, întrucât determinarea albuminiei și a colinesterazei serice sunt mai ușor de efectuat, furnizând relații similare referitoare la funcția proteosintetică hepatică (9,10). Există însă și situații, precum insuficiența hepatică acută, în care albuminemia și colinesteraza serică nu oferă indicii asupra severității procesului patologic, deoarece timpul de înjumătățire al acestora în plasmă depășește 14 zile. În schimb, factorul VII al cărui timp de înjumătățire biologică este de ordinul orelor (4,5,6,7), reprezintă un marker paraclinic care relevă cu mare acuratețe și precocitate gradul leziunilor hepatice (11). Rolul diagnostic și prognostic major îi revine timpului de protrombină, întrucât, pe de o parte este dependent de nivelul factorului VII și, pe de altă parte, poate fi măsurat printr-o tehnică accesibilă oricărui laborator clinic.

Deficitul de vitamină K (malabsorbție, icter mecanic) conduce la deprimarea activității factorilor II, VII, IX și X și, implicit, la prelungirea timpului de protrombină. În aceste cazuri, administrarea de vitamină K este urmată de normalizarea timpului de protrombină, pe când la pacienții cu insuficiență hepatică nu corectează deficitul de factori ai coagulării. De menționat că, sinteza de factor V este independentă de vitamina K, astfel încât scăderea nivelului plasmatic al acestui factor constituie un indicator mai fidel al alterării funcției ficatului la bolnavii hepatici și la cei cu icter mecanic, la care prelungirea timpului Quick s-ar fi putut datora și unui deficit de vitamină K (12,13).

2. REDUCEREA SINTEZEI INHIBITORILOR COAGULĂRII

Inhibitorii care modulează cascada coagulării sunt generați în principal în ficat și sunt reprezentați de antitrombina III, proteinele C, S, cofactorul II al heparinei. Atât în cirozele hepatice, cât și în insuficiența hepatică acută, acești inhibitori se reduc, dar datorită altor tulburări de coagulare, nu se constituie evenimente trombotice notabile (3).

3. CREȘTEREA FIBRINOLIZEI

Un aspect important de reținut este faptul că anomaliile hemostazei prezintă particularități în raport cu forma clinică a hepatopatiei. Așa de exemplu, accelerarea procesului de fibrinoliză survine adesea în cirozele hepatice decompensate, fiind un fenomen rar întâlnit în cursul hepatitelor acute (7). În cazurile cu ficat tumoral (neoplasm primitiv sau metastaze), precum și în formele colestatice ale hepatitelor, activitatea fibrinolitica este mult diminuată (14), iar inhibitorii fibrinolizei, fibrinogenul, antitrombina III și factorul V prezintă nivele plasmatice ridicate (15,16). În cirozele biliare, precum și în obstrucțiile incomplete ale căilor biliare, în care nu s-a ajuns la un deficit de vitamină K, se observă chiar și o creștere a factorilor coagulării dependenți de această vitamină (II, VII, IX, X). Concomitent, se constată nivele plasmatice crescute ale altor enzime și proteine produse în ficat: fosfataza alcalină, γ -glutamil transpeptidaza, ceruloplasmina, fracția C3 a complementului. Aceste modificări sunt cel mai probabil consecințele retenției de acizi biliari. În orice caz, stimularea sintezei hepatice de proteine în formele colestatice ale hepatopatiilor, nu afectează albumina serică și colinesteraza ale căror nivele tind să se reducă (14). În cazurile de hepatom grefat pe ficat cirotic, patternul fibrinolizei este variabil, liza cheagului se accelerează atunci

când predomină fibroza și insuficiența hepatică și diminuează în situațiile în care pe prim plan se situează colestaza (14,17,18).

4. COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

Relațiile referitoare la un posibil consum exagerat al factorilor coagulării și implicarea unui mecanism de coagulare intravasculară diseminată sunt incomplet descifrate. Un astfel de mecanism ar putea fi favorizat de următoarele particularități:

- hepatocitele intervin atât în sinteza factorilor coagulării, dar și în procesul de îndepărtare al acestora din circulație;

- hepatocitul este direct implicat în producerea unor agenți cu efect antitrombotic (antitrombina III, proteina C, proteina S);

- dezvoltarea circulației colaterale în cadrul hipertensiunii portale determină o anoxie relativă în colateralele cu flux lent, urmarea fiind lezarea endoteliului vascular și activarea coagulării; în condițiile unor nivele scăzute de antitrombină III, trombina nu este inactivată și, prin interacțiune cu fibrina, crește riscul coagulării intravasculare diseminate;

- endotoxinele care provin din tubul digestiv pătrund în circulația generală, în condițiile în care ficatul pierde capacitatea de a metaboliza și detoxifica anumiți compuși și a dezvoltării circulației colaterale; acestea determină leziuni endoteliale și pot iniția fenomene de coagulare intravasculară diseminată (19,20,21,22,23).

În cele mai multe cazuri de ciroză hepatică, nu s-a demonstrat totuși existența unui proces de coagulare intravasculară diseminată. De asemenea, la majoritatea necropsiilor, nu s-a obiectivat prezența unor trombi de mici dimensiuni la nivelul vaselor renale, splenice sau pulmonare ale ciroticilor decedați (12,24).

Cu toate acestea, în anumite situații particulare (hepatită fulminantă sau apariția sepsisului la un bolnav cu ciroză hepatică

decompensată), nu se poate exclude asocierea procesului de consum al factorilor coagulării cu deficitul de sinteză (25).

Perturbările hemostazei și, implicit, apariția hemoragiilor cutanate și mucoase reprezintă un semn de gravitate a suferinței hepatice, ca atare s-au întreprins numeroase încercări de stabilire a valorii prognostice a diverselor anomalii ale coagulării și fibrinolizei. Investigând 20 de parametri ai hemostazei, Biland și colaboratorii au atribuit o valoare prognostică deosebită scăderii factorilor V, XIII și a plasminogenului. Conform acestui studiu, o reducere a factorului XIII sub 35% și a plasminogenului sub 20% din valorile normale ar semnala o evoluție letală prin comă hepatică sau hemoragie profuză (9).

5. ANOMALIILE CANTITATIVE ȘI CALITATIVE TROMBOCITARE

În contextul afectării cronice a funcției hepatice, un loc important îl ocupă anomaliile cantitative și calitative trombocitare.

O scădere moderată a numărului de trombocite se înregistrează în 52%, respectiv 16% din cazurile de hepatită acută cu sau fără insuficiență hepatică (19,26).

Aproximativ 40% din bolnavii cirofici prezintă un timp de sângerare prelungit peste 10 minute și numărul de trombocite sub 100000/mm³ (3).

Severitatea trombocitopeniei se corelează cu gradul de insuficiență hepatică, fiind consecința sechestrării splenice sau a distrucției imunologice. O serie de studii susțin că reducerea producerii de plachete sangvine intervine la creșterea sechestrării sau la distrugerea acestora. Principalul factor implicat în scăderea numărului de trombocite este splenomegalia secundară hipertensiunii portale (19). Relația de cauzalitate hipertensiune portală-trombocitopenie a fost documentată de numeroase studii, fiind dovedită de asocierea dintre scăderea numărului de plachete și dezvoltarea varicelor

esofagiene (27,28). Totuși, nu a fost posibilă demonstrarea unei relații directe între talia splenomegaliei și numărul de trombocite, întrucât s-a observat că splenectomia și șunturile porto-sistemice nu corectează în toate cazurile gradul citopeniei (29). Dereglarea producției de trombocite poate fi explicată și prin nivelele serice scăzute de trombo-poietină, hormon peptidic produs la nivelul ficatului cu rol în procesul de maturare a megacariocitelor și formarea plachetelor adulte. În producerea trombocitopeniei, intervin, de asemenea și consumul de etanol, precum și deficitul de foliați, cu rol supresor direct asupra măduvei osoase hematogene (30,31).

Alterarea funcției plachetare (adezivitate și agregabilitate) este, însă, puțin recunoscută în practică și, în consecință, netratată.

Agregarea plachetară poate fi definită ca ansamblul de fenomene care fac plachetele să adere între ele formând grămezi. Procesul de agregare este de regulă precedat de modificări ale formei plachetelor care își pierd aspectul de disc și devin mai globuloase, emițând prelungiri filiforme (filipode). Agregarea plachetară implică integritatea metabolică a plachetelor și se însoțește de un consum de energie și de contracția structurilor citoscheletului plachetelor.

În urma lezării endoteliului, trombocitele aderă la matricea subendotelială prin intermediul a doi receptori collagen-plachetă (GPIa, IIa). Trombocitele activate exprimă complexul receptor GPIb-IX-V care definește apoi adeziunea legându-se de factorul von Willebrand; se formează un tromb plachetar prin legarea moleculelor de fibrinogen prin intermediul altui receptor: integrina GPIIb/IIIa (32,33). Formarea și depunerea fibrinei are loc prin activarea cascadei coagulării concomitent cu formarea trombului plachetar. Odată cheagul format, mecanismele fibrinolitice asigură remodelarea și eliminarea sa, plasma fiind deficit al factorilor coagulării, timpul de

sângerare crescut în contextul unui număr normal de trombocite este atribuit anomaliilor funcțiilor plachetare (19). La pacienții cu boli hepatice, au fost descrise interacțiuni anormale între plachete, endoteliu și factorii coagulării, demonstrate experimental de agregarea alterată ca răspuns la adenosin difosfat (ADP), epinefrină, collagen, trombină și ristocetină (34).

Agregabilitatea plachetară poate fi studiată în plasma citratată bogată în plachete (platelet rich plasma, PRP) sau în suspensii de plăcuțe izolate din sânge.

Materialul utilizat de rutină în laboratoarele clinice este plasma citratată bogată în plachete (PRP) obținută prin sedimentarea hematiilor fie spontan, fie după o centrifugare la 200 × g (aproximativ 900 r.p.m.) timp de 10 minute.

Evaluarea agregabilității se face cu ajutorul unor aparate speciale denumite agregometre care înregistrează variația unui flux luminos ce traversează o probă conținând plachete în suspensie (de ex. PRP) agitate continuu și stimulate cu diverși agoniști (ADP, collagen, trombină, adrenalină, ristocetină).

Pe măsura agregării plachetare, transmisia fluxului luminos ce traversează proba crește și aparatul înregistrează curba de agregare. Se poate observa că aspectul curbelor de agregare depinde de natura agonistului utilizat pentru stimulare și de concentrația lui în probă. În scopul evaluării reactivității plachetelor, se pot calcula câțiva parametri din curbele de agregare. Așa de exemplu, viteza de agregare este dată de tangenta la unghiul α , format cu orizontala de către panta curbei de agregare înregistrată în primele 30 de minute de la debutul agregării. Amplitudinea maximă se exprimă în procente din amplitudinea dată de o agregare totală și care reprezintă diferența de transmisie între plasma bogată în plachete (PRP) nestimulate și plasma lipsită de plachete (PPP) (34).

Datele din literatură sugerează că, la majoritatea pacienților cu hepatopatii cronice are loc o reducere semnificativă a capacității de agregare a trombocitelor, fiind în discuție implicarea următoarelor mecanisme: alterarea metabolismului lipidic intraplachetar, activarea primară a sistemului fibrinolitic, scăderea volumului plachetar, alterarea membranei trombocitului, inhibiția sintezei de tromboxan A₂, activarea producției de citokine de către focarul inflamator hepatic (19,35,36,37). Un rol important în modularea funcției plachetare și endoteliale i se atribuie oxidului nitric (38).

Diminuarea capacității plachetelor de a agrega ca răspuns la adrenalină sau ADP este o consecință a modificării compoziției lipidice a acestora: raport crescut colesterol/fosfolipide, raport crescut lecitină/sfingomielină, concentrație redusă de acid arahidonic (35). Studiile asupra hemostazei au indicat că nu există factori inhibitori în plasmă. S-a raportat o diminuare a agregabilității plachetare în ciroza alcoolică și inițial, s-a considerat că fenomenul se instalează ca urmare a acțiunii produșilor de degradare ai fibrinogenului (PDF) din plasmă (39). Ulterior, această ipoteză a fost infirmată de unii cercetători care nu au decelat nivele crescute de PDF, sugerând că nu a existat o activare predominantă a factorilor de coagulare in vivo (35). O comparație între evaluarea agregării la pacienții cu ciroză și, respectiv icter obstructiv vin în sprijinul acestei idei (40). Este considerată puțin probabilă implicarea altor factori plasmatici, de vreme ce, experimental s-a demonstrat că adausul de plasmă săracă în trombocite la trombocitele normale nu determină scăderea agregării (35). Aceste date susțin faptul că alterarea procesului de agregare în suferințele hepatice cronice este consecința unui defect plachetar intrinsec (41). O posibilă explicație a acestui defect este splenomegalia: la nivelul splinei sunt sechestrate în mod preferențial trombocite

mai mari și active hemostatic, ceea ce determină un grad redus de agregare. O altă explicație este dată de anomaliile compoziției lipidice: agregarea indusă de ADP și adrenalină este invers corelată cu raportul plachetar colesterol/fosfolipide și cu raportul lecitină/sfingomielină și direct corelată cu proporția de acid arahidonic (AA). Agenții agreganți ca ADP și adrenalina se leagă de receptori de pe fațeta plasmatică a membranei plachetare; inițierea agregării este asociată cu activarea unei fosfolipaze A2 care eliberează acidul arahidonic din anumite fosfolipide membranare ce este rapid convertit la tromboxan A2 (TxA2). Acesta, probabil prin inhibarea adenilat-ciclazei membranare, induce eliberarea de ADP intrinsec și alte substanțe care susțin agregarea plachetară conducând la formarea trombului primar. Motivul creșterii sensibilității la agregare a plachetelor bogate în colesterol ar putea fi o consecință a eliberării acidului arahidonic (AA) din fosfolipide și a conversiei la TxA2. Agregarea plachetară redusă ca răspuns la ADP și adrenalină din bolile hepatice ar putea reflecta o scădere a disponibilității AA pentru producerea de prostaglandine și/sau tromboxan. Pacienții cirofici prezintă alterări complexe ale metabolismului AA, deoarece, în timp ce

producerea de TxA2 plachetar scade, crește excreția urinară a metaboliților AA (35).

Supraproducția de oxid nitric (NO) decelată în hipertensiunea portală ar putea contribui la tulburările primare de hemostază din ciroze. S-a demonstrat recent că NO are un rol reglator al funcției plachetare producând inhibiția adeziunii și agregării plachetare prin activarea guanilat-ciclazei solubile și creșterea GMPc intracelulare. În condiții patologice, funcția plachetară poate fi de asemenea modificată ca rezultat al acțiunii NO-sintetazei (38).

CONCLUZII

Tendința la sângerare a pacienților cu ciroză a fost atribuită unui defect complex de coagulare și unei alterări incomplet elucidate a funcției plachetare (trombocitopenii și anomalii ale funcției plachetare ca agregare redusă și timp de sângerare prelungit). S-a stabilit o corelație directă între rezerva hepatocelulară, evaluată prin clasa Child-Pugh, și timpul de sângerare, sugerându-se că, în ciroză, alterarea funcției plachetare este în strânsă legătură cu gradul insuficienței hepatice (42). Totuși, mecanismele implicate în producerea acestor anomalii hemostatice nu sunt în totalitate definite și necesită studii ulterioare.

BIBLIOGRAFIE

1. Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver diseases: Reappraisal of their clinical significance and need for clinical research. *J Hepatol* 2007; 46 (4): 727-733.
2. Kujovich JL. Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Clin* 2005; 21 (3): 563-587.
3. Georgescu EF. Anomaliile hematologice în cirozele hepatice. În: Ciurea T, Pascu O, Stanciu C editors. *Gastroenterologie și hepatologie. Actualități 2003*. București: Ed. Medicală, 2003, 729-730.
4. Violi F, Ferro D, Basili S. Prognostic value of clotting and fibrinolytic systems in a follow-up of 165 liver cirrhotic patients. *C.A.L.C. Group Hepatology* 1995; 22: 96.
5. Carr JM. Hemostatic disorders in liver disease. In: Schiff L, Schiff ER editors. *Diseases of the Liver*. Philadelphia: JB Lippincott; 1993, 1061-1076.
6. Pereira SP, Langley PG, Williams R. The management of abnormalities of hemostasis in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 403-414.
7. Boks AL, Brommer EJP, Schalm SW. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. *Hepatology* 1986; 6: 79-86.

8. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from child to MELD. *Mayo End-stage Liver Disease, Hepatology* 2001; 33: 473-475.
9. Biland L, Duckert F, Prisdender S, Nyman D. Quantitative estimation of coagulation factors in liver disease. The diagnostic and prognostic value of factor XII, factor V and plasminogen. *Thromb Haemostas* 1978; 38: 646-656.
10. Cucuianu M, Roman S, Rus HG, Spănu C. Contributions to the clinical chemistry of plasma protein C. *Rev Roum Biochim* 1991; 28: 3-10.
11. Green G, Poller L, Thomson JM, Dymock IW. Factor VII as a marker of hepatocellular synthetic function in liver disease. *J Clin Pathol* 1976; 29: 971-975.
12. Poller L. Coagulation abnormalities in liver disease. *Recent Advances in Blood Coagulation* 1977; 267-292.
13. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 10th ed. Oxford: Blackwell Sci, 1987, 475-483.
14. Jedrychowski A, Hillebrand P, Ajdukiewicz AB, Parbhoo SP, Sherlock S. Fibrinolysis in cholestatic jaundice. *Brit Med J* 1973; 1: 640-642.
15. Cucuianu M, Trif L, Roman S, Manasia M, Spănu C, Cristea A. Plasma von Willebrandt factor antigen and activity and platelet aggregability in patients with proteinuria. *Rev Roum Med Int* 1989; 27: 263-271.
16. Dumitrașcu DL, Radu D, Vonica A. The significance of low antithrombin III levels in cirrhosis. *Rev Roum Med Int* 1991; 29: 151-154.
17. Hu KQ, Yu AS, Tiyygura L. Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1581-1586.
18. Van Thiel DH, George M, Mindikoglu AC, Baluch MM. Coagulation and fibrinolysis with advanced liver disease. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15 (2): 67-72.
19. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis* 2002; 22 (1): 83-96.
20. Levi M, Ten Cate JJ. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341: 586-592.
21. Okajima K, Sakamoto Y, Uchida M. Heterogeneity in the incidence and clinical manifestations of disseminated intravascular coagulation: a study of 204 cases. *Am J Hematol* 2000; 65: 215-222.
22. Violi F, Ferro D, Basili S. Association between low-grade disseminated intravascular coagulation and endotoxemia in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol* 1995; 109: 531-539.
23. Kemkes-Matthes B, Bleyl H, Matthes KJ. Coagulation activation in liver diseases. *Thromb Res* 1991; 64: 253-261.
24. Ben-Ari Z, Osman E, Hutton RA. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2977-2982.
25. Clark R, Rake MO, Flute PT, Williams R. Coagulation abnormalities in acute liver failure: pathogenic and therapeutic implications. *Scand J Gastroenterol* 1973; 8: 63-70.
26. Gallus AS, Lucas CR, Hirsch J. Coagulation studies in patients with acute infectious hepatitis. *Br J Haematol* 1972; 22: 761-771.
27. Scepis F, Camma C, Niceforo D et al. Witches patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001; 33: 333-338.
28. Boursier J, Asfar P, Joly-Guillou ML, Cales P. Infections and variceal bleeding in cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31 (1): 27-38.
29. Karasu Z, Gurakar A, Kerwin B et al. Effect of transjugular portosystemic shunt on thrombocytopenia associated with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1971-1976.
30. Kawasaki T, Takeshita A, Souda K et al. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1918-1922.
31. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in liver disease. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 Suppl D: 60D-66D.
32. Berndt MC, Shen Y, Doppeide AM et al. The vascular biology of glycoprotein Ib-IX-V complex. *Thromb Haemost* 2001; 86: 178-188.

33. Savage B, Shattil SJ, Ruggeri ZM. Modulation of platelet function through adhesion receptors: a dual role for glycoprotein IIb-IIIa mediated by fibrinogen and glycoprotein Ib-von Willebrand factor. *J Biol Chem* 1992; 267: 11300-11306.
34. Gawaz M. *Blood Platelets: Diagnosis of Function*. Georg Thieme Verlag, 2001: 44-48.
35. Owen JS, Hutton RA, Day RC, Bruckdorfer KR, McIntyre N. Platelet lipid composition and platelet aggregation in human liver disease. *J Lipid Res* 1981; 22: 423-440.
36. Pantaleo P, Marra F, Vizzutti F, Spadoni S et al. Effects of dietary supplementation with arachidonic acid on platelet and renal function in patients with cirrhosis. *Clin Sci* 2004; 106: 37-44.
37. Younger HM, Hadoke PW, Dillon JE, Hayes PC. Platelet function in cirrhosis and the role of humoral factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; (10): 989-992.
38. Albornoz L, Bandi JC, Otao JC, Laudanno O, Mastai R. Prolonged bleeding time in experimental cirrhosis: role of nitric oxide. *J Hepatol*, 1999; 30: 456-460.
39. Thomas DP, Ream VJ, Stuart RK. Platelet aggregation in patients with Laennec's cirrhosis of the liver. *N Engl J Med* 1967; 276: 1344-1348.
40. Ballard HS, Marcus AJ. Platelet aggregation in portal cirrhosis. *Arch Intern Med* 1976; 136: 316-319.
41. Rubin MH, Weston MJ, Langley PJ, White Y. Platelet function in chronic liver disease: relationship to disease severity. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 197-202.
42. Violi F, Leo R, Vezza E, Basili S, Cordova C, Balsano F, C.A.L.C. Group. Bleeding time in patients with cirrhosis: relation to degree of liver failure and clotting abnormalities. *J Hepatol* 1994; 20: 531-536.

NOUTĂȚI

TOXICITATEA PE TERMEN LUNG A UNUI MONOMER CONȚINUT ÎN UNELE MATERIALE DENTARE

Numeroase studii au demonstrat prezența monomerilor metacrilici în mediul de stocaj al compomerilor imediat după priză. Este evident faptul că atât celulele pulpare cât și celulele mucoasei orale pot fi astfel expuse la eliberarea lentă a unor astfel de substanțe. Potențialul toxic real al acestor substanțe este deocamdată subiect de controversă iar mecanismele patogene nu au fost complet elucidate deși a fost sugerată implicarea unor căi de semnalizare incluzând formarea de ROS și activarea MAP-kinazei. Studiile in vitro au demonstrat că expunerea culturilor celulare pe termen scurt la concentrații relativ mari de monomeri conținuți în materialele dentare, induce efecte biologice adverse. Totuși, la nivel oral, cantitățile de monomer eliberat sunt mult reduse prin fenomenele de filtrare ale dentinei și salivei. Din acest motiv, investigarea posibilelor răspunsuri celulare, secundare expunerii pe termen lung la concentrații relativ scăzute de HEMA – monomer frecvent utilizat în materialele dentare, pare mai relevantă pentru impactul la nivel oral. În acest scop, o linie celulară din glanda submandibulară a fost expusă la concentrații mici de HEMA (20–600 μ M) timp de 72 ore. Impactul proliferării celulare, apoptozei și posibilele mecanisme implicate a fost stabilit prin flow-cytometrie, microscopie și teste western blotting. Expunerea la HEMA (600 μ M) a determinat proliferare celulară redusă după 24 de ore și apoptoză crescută după 60 de ore. În plus a fost observată o fosforilare ATM-dependență de p53, indicând o deteriorare inițială a ADN-ului în celulele expuse la HEMA. În concluzie, expunerea la concentrații relativ scăzute de HEMA, pe perioade lungi, are drept urmare moartea celulară, probabil ca urmare a deteriorării ADN-ului celular. Rezultatele acestui studiu atrag atenția asupra potențialului toxic al eliberării acestui monomer la nivelul țesuturilor orale adiacente restaurărilor cu compomer (Samuelsen JT, Holme JA, Becher R, Karlsson S, Morisbak E, Dahl JE: HEMA reduces cell proliferation and induces apoptosis in vitro. *Dental Materials* 2008; 24 (1): 134-140).

Gianina Iovan

CETOACIDOZA ALCOOLICĂ

B. Mihai, Cristina Lăcătușu, Mariana Graur
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
Centrul Clinic de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice

ALCOHOLIC KETOACIDOSIS (Abstract): Alcoholic ketoacidosis is an acute metabolic acidosis that typically occurs in people who chronically abuse alcohol and have a recent history of binge drinking, little or no food intake and persistent vomiting. Alcoholic ketoacidosis is a result of starvation with glycogen depletion and counter-regulatory hormone production, a raised nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) to nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) ratio related to the metabolism of ethanol, and volume depletion resulting in ketogenesis. Alcoholic ketoacidosis is characterized by elevated serum ketone levels and a high anion gap. Once the diagnosis of alcoholic ketoacidosis is made, the mainstay of treatment is hydration with 5% dextrose in normal saline. With timely and aggressive intervention, the prognosis for a patient with alcoholic ketoacidosis is good. **Key words:** ALCOHOLIC KETOACIDOSIS, ANION GAP, METABOLIC ACIDOSIS

Cetoacidoza alcoolică este o acidoză metabolică acută care apare, de obicei, la alcoolicii cronici, după un abuz etanolic urmat de anorexie și vărsături. Cetoacidoza alcoolică se caracterizează prin niveluri plasmatice crescute de corpi cetonici și gaură anionică importantă. Uneori se asociază alcaloză metabolică, secundară vărsăturilor și depleției de volum (1).

Prima raportare în literatură a cetoacidozei alcoolice datează din 1940, când Dillon et al. au raportat o serie de 9 pacienți cu episoade de cetoacidoză severă în absența diabetului zaharat, toți acești pacienți având în comun consumul cronic excesiv de alcool (2). În 1971, Jenkins și col. au raportat alte 3 cazuri de pacienți nediabetici, mari consumatori cronici de alcool și cu episoade recurente de cetoacidoză; unul dintre acești pacienți a prezentat 17 internări pentru cetoacidoză în decurs de 7 ani (3). Acest grup de cercetători a propus și un posibil mecanism pen-

tru respectiva tulburare metabolică pe care au denumit-o *cetoacidoză alcoolică*.

Nu se cunoaște incidența reală a acestei afecțiuni, dar se pare că este destul de frecventă. După unii autori, 20% dintre toate cazurile de cetoacidoză ar putea fi determinate de cetoacidoza alcoolică (4). Primele studii au sugerat o incidență crescută a acestei afecțiuni la femei, ulterior însă s-a constatat că și bărbații sunt la fel de susceptibili (5).

FIZIOPATOLOGIE

Patogeneza cetoacidozei alcoolice este complexă, în apariția acesteia fiind implicați 3 factori predispozanți:

- creșterea formei reduse a nicotinamid-adenin-dinucleotidului (NADH) care rezultă prin metabolizarea etanolului;
- întârzierea și scăderea secreției de insulină și creșterea secreției de glucagon determinate de absența aportului alimentar;
- depleția de volum determinată de văr-

sături și de scăderea aportului lichidian.

Acești factori predispozanți determină acumularea rapidă de acid betahidroxibutiric și acetoacetic (6).

Etanolul este o toxină care se oxidează în ficat, rezultând acetaldehidă. Există 3 căi oxidative: calea alcooldehidrogenazei citosolice, sistemul oxidativ microsomal și calea catalazei peroxizomale. Dintre acestea, cea mai importantă este calea alcooldehidrogenazei, care implică reducerea NAD în NADH. Acetaldehida rezultată prin oxidarea etanolului este, la rândul ei, oxidată în mitocondriile hepatice, formându-se acetat și, ulterior, acetilcoenzima A. Atât oxidarea etanolului în acetaldehidă cât și a acetaldehidei în acetat necesită reducerea NAD mitocondrial în NADH (7). Creșterea raportului NADH / NAD are mai multe consecințe:

- reducerea conversiei lactatului în piruvat și, consecutiv, creșterea nivelului seric de acid lactic,

- scăderea gluconeogenezei întrucât nu este disponibil piruvatul ca substrat pentru producerea de glucoză;

- o schimbare a raportului dintre betahidroxibutirat și acetoacetat, cu creșterea betahidroxibutiratului, care devine corpul cetonc predominant în cetoacidoza alcoolică; acest fapt are și implicații clinice, având în vedere că testele uzuale de evaluare a cetonemiei determină acetoacetatul și acetona, dar nu și betahidroxibutiratul, astfel încât, în cazul cetoacidozei alcoolice, poate fi subestimat gradul cetonemiei (8,9).

Scăderea aportului alimentar, vărsăturile și inhibarea secreției de hormon antidiuretic de către alcool determină depleția de volum, stimulând astfel sistemul nervos simpatic și creșterea nivelului de hormoni de contrareglare (cortizol și hormon de creștere). Stimularea a-adrenergică inhibă, de asemenea, secreția de insulină de către pancreas. Lipoliza este mediată de stimularea simpatică, prin creșterea hormonilor de

contrareglare circulanți și prin scăderea nivelurilor de insulină. La rândul ei, cetoogeneza este determinată de nivelurile circulante crescute de acizi grași, care servesc ca substrat pentru producerea de cetoacizi. Clearance-ul cetoacizilor este scăzut din cauza deshidratării și a insuficienței excreției urinare și din cauză că metabolizarea de către țesuturile periferice este, în parte, dependentă de insulină. Producția hepatică de glucoză este limitată de către depleția de glicogen, din cauza absenței aportului alimentar și de către inhibiția gluconeogenezei prin creșterea raportului NADH / NAD. Ca rezultat, poate apare hipoglicemie la pacienții etanolici după un post de doar 12 ore. Hipoglicemia indusă de alcool și cetoacidoza alcoolică pot apare consecutiv la un pacient alcoolic predispus. Un astfel de pacient cu rezerve reduse de glicogen poate prezenta hipoglicemie precoce după oprirea aportului alimentar, înaintea vărsăturilor prelungite și apoi, dacă postul continuă, să prezinte acumulare de cetoacizi (10,11).

TABLOU CLINIC

Persoanele susceptibile sunt alcoolicii cronici, de obicei cu vârste între 20 și 60 de ani, cu un abuz etanolic în istoricul recent, terminat cu anorexie și vărsături determinate de hepatită, gastrită, pancreatită sau de alte afecțiuni asociate cu abuzul etanolic. În cele câteva zile care preced adresarea la medic, pacientul nu s-a alimentat deloc sau doar foarte puțin și, în general, nu există un nivel detectabil de alcool în sânge (12). Uneori, din anamneza pacientului, aflăm că a mai prezentat episoade asemănătoare care au fost etichetate drept „observație pancreatită” sau „gastrită alcoolică” (2). Deși cetoacidoza alcoolică apare de obicei la alcoolicii cronici, au fost raportate cazuri și la pacienți care consumau doar ocazional alcool (13).

Atunci când se adresează la medic, pa-

cienții cu cetoacidoză alcoolică sunt normotensivi, prezentând frecvent manifestările unei deshidratări marcate determinate de vărsături sau de pierderile sanguine gastro-intestinale. Ei pot fi tahicardici din cauza depleției de volum sau din cauza sindromului de abstenență (14). Frecvent se întâlnește tahipneea, de obicei sub forma respirației Kussmaul. Prezența febrei trebuie să ne determine să căutăm o cauză de infecție. Uneori apare hipotermie. Pot fi prezente stigmatice de hipertensiune portală: steluțe vasculare, ginecomastie, ascită, icter scleral și splenomegalie. Frecvent se constată dureri abdominale și hepatomegalie. Durerile abdominale pot fi difuze sau localizate și uneori mimează un abdomen acut. Pacientul poate prezenta hematemă sau melenă. Starea de conștiență este, de obicei, normală; în cazul în care aceasta este alterată, trebuie luate în discuție alte cauze precum hipoglicemia, traumatisme cerebrale sau ingestia unor toxine. Examenul neurologic poate evidenția semne ale abstenenței la alcool (15).

EXPLORĂRI PARACLINICE

Piatra fundamentală a diagnosticului de laborator a cetoacidozei alcoolice este cetoacidoza în absența hiperglicemiei semnificative.

Glicemia. Nivelurile glicemiei pot fi scăzute, normale sau doar ușor crescute, ajutând clinicianul să deosebească cetoacidoza alcoolică de cetoacidoza diabetică, în cazul acesteia din urmă glicemiile fiind, în general, mult crescute (16). De obicei glicozuria este absentă.

Determinările electrolitice evidențiază o gaură anionică importantă, care variază în medie între 21 și 40 mEq/l (17,18,19). Pacienții prezintă hiponatremie și hipopotasemie. Deși există pierderi mari de potasiu pe cale gastrointestinală și urinară, potasiul seric poate fi inițial normal din cauza ieșirii sale din compartimentul intracelular, secun-

dar deficienței insulinice. La fel, nivelurile inițiale de fosfat pot fi scăzute, normale sau crescute; în timpul tratamentului, nivelurile scad rapid (20).

Ca urmare a reducerii conversiei lactatului în piruvat, lactatul seric este crescut, dar nu atât de mult încât să explice gradul acidozei.

Hipomagnezemia poate fi dată de nutriția deficitară, de scăderea absorbției renale a magneziului sau de aspirarea pe sonda nazo-gastrică.

Ureea și creatinina sunt, de obicei, crescute.

Corpii cetonici. Severitatea cetonemiei în cetoacidoza alcoolică poate fi subestimată prin testele standard de laborator. Raportul mediu betahidroxibutirat/acetoacetat în cetoacidoza alcoolică este de 5:1, comparativ cu 3:1 în cetoacidoza diabetică. Reacția cu nitroprusiat măsoară acetoacetatul, nu însă și betahidroxibutiratul, astfel că, în cetoacidoza alcoolică, testul pentru corpi cetonici poate fi doar slab pozitiv sau chiar negativ, în ciuda cetonemiei semnificative. Sub tratament, inițial poate apare o conversie către formarea predominantă a acetoacetatului, astfel încât, deși betahidroxibutiratul scade, determinarea corpurilor cetonice poate arăta o creștere a lor.

Explorarea echilibrului acidobazic ne arată o scădere a pH-ului arterial și a rezervei alcaline și valori scăzute ale pCO_2 , datorită hiperventilației compensatorii. pH-ul arterial poate fi la fel de scăzut ca în cetoacidoza diabetică, dar, la pacienții cu vărsături semnificative, se suprapune și o alcaloză metabolică. Aceasta va crește pH-ul, va scădea nivelul clorurilor și va crește rezerva alcalină. Valoarea medie a pH-ului raportată în literatură a variat între 7,16 și 7,46. Deși majoritatea pacienților prezintă acidoză, într-o serie de 24 de pacienți raportată în literatură, 7 prezentau alcaloză. Dintre aceștia, 3 aveau alcaloză metabolică dată de vărsături și 4 aveau alcaloză respi-

ratorie determinată de *delirium tremens* sau de febră (13).

Examenul hematologic arată ușoară leucocitoză și anemie determinată de sângereările gastrointestinale, de malnutriție sau de supresia medulară indusă de alcool. Hematocritul poate fi fals crescut prin hemoconcentrația dată de depleția de volum intravascular. Trombocitele pot fi scăzute ca efect al consumului de alcool.

Testele hepatice (transaminaze, LDH, fosfatază alcalină, bilirubină) și pancreatice (amilază, lipază) pot fi crescute din cauza bolilor asociate (hepatită alcoolică, pancreatită).

Determinarea alcoolemiei arată de multe ori valori reduse sau nedetectabile din cauza anorexiei și a întreruperii consumului de alcool în cele 1-3 zile care au precedat adresarea la medic (21).

Radiografia toracică poate evidenția o pneumonie de aspirație sau pneumomediastin determinat de o ruptură esofagiană produsă de vărsăturile incoercibile.

Radiografia abdominală pe gol este necesară la pacienții cu dureri abdominale intense și vărsături, deoarece aceste simptome pot indica o ocluzie sau perforarea unui viscer.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Cetoacidoza alcoolică trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al oricărui pacient cu acidoză cu gaură anionică. Alte condiții posibile sunt: insuficiența renală, ingestia de salicilați, cetoacidoza diabetică, ingestia de metanol sau de etilen-glicol și acidoza lactică.

O gaură anionică mai mare de 30 mEq/l este dată, de obicei, de cetoacidoză sau de acidoza lactică. Cetoacidoza poate fi cauzată de absența aportului alimentar, diabet zaharat sau consum de alcool. Pacienții cu cetoacidoză diabetică de obicei se știu cu diagnosticul de diabet zaharat și prezintă frecvent polidipsie și poliurie. La fel ca și

pacienții cu cetoacidoză alcoolică, ei pot prezenta grețuri, vărsături și dureri abdominale, dar prezența unei hiperglicemii semnificative ajută, de obicei, la deosebirea de pacienții cu cetoacidoză alcoolică. Pot apare dificultăți de diagnostic la cei 15% dintre pacienții cu cetoacidoză diabetică care prezintă glicemii între 300 și 350 mg/dl; aceștia însă nu au istoric de abuz etanolic urmat de dureri abdominale și vărsături (22).

Cetoza de foame determină doar o ușoară cetoacidoză și nu scade rezerva alcalină sub 18 mEq/l.

Acidoza lactică poate apare în șocul hipovolemie sau septic, în accidente vasculare cerebrale sau după ingestia de substanțe toxice. Diferențierea de cetoacidoza alcoolică se face prin istoric, examen fizic, nivelul lactatului seric și absența cetonemiei sau a cetonuriei.

Alt sindrom care poate fi confundat cu cetoacidoza alcoolică este cetoza alcoolică fără acidoză. Pacienții care au ingerat isopropil-alcool au grețuri, vărsături, crampe abdominale, halenă acetonică și corpi cetoni în sânge și în urină; ei nu prezintă acidoză.

MORBIDITATE ȘI MORTALITATE

Morbiditatea și mortalitatea sunt legate mai degrabă de bolile concurente decât de cetoacidoza alcoolică însăși. Posibilele probleme sunt date de șocul secundar depleției de volum, hipokaliemia care determină aritmii și complicațiile alcoolismului, precum pneumonia de aspirație, sângerările gastrointestinale și pancreatita acută (23,24).

TRATAMENT

În stadiul prespital, se verifică permeabilitatea căilor aeriene, se administrează oxigen și se obține un abord venos pe care se va începe administrarea de fluide pentru corecția depleției de volum și/sau a hipotensiunii arteriale și, eventual, a hipoglicemiei.

Obiectivele tratamentului sunt hidratarea și administrarea de glucoză. După stabilirea diagnosticului de cetoacidoză alcoolică, pacientul va primi soluții glucozate 5% împreună cu soluții saline pentru rehidratare. Aceste soluții cresc nivelurile serice de insulină și suprimă eliberarea de glucagon și de alți hormoni de contrareglare și, în acest fel, întrerup lanțul fiziopatologic care duce la cetoacidoza alcoolică. Glucoza stimulează și oxidarea NADH, determinând normalizarea raportului NADH/NAD. Într-un studiu care a comparat tratamentul cu ser fiziologic cu cel cu soluții glucozate s-a constatat că la pacienții tratați cu glucoză s-a ameliorat mai rapid acidoza (2,25). Tratamentul intravenos trebuie continuat până ce rezerva alcalină crește peste 18 mEq/l și pacientul tolerează lichide per os.

Combaterea acidozei la pacienții cu cetoacidoză alcoolică se realizează semnificativ mai repede comparativ cu cei cu cetoacidoză diabetică (5-7 ore vs. 14-18 ore) (2).

Suplimentarea cu tiamină este utilă pentru profilaxia encefalopatiei Wernicke.

În general, administrarea de insulină este contraindicată, deoarece poate determina hipoglicemie la pacienții cu rezerve reduse de glicogen (26,27). De obicei, nivelurile de insulină endogenă cresc odată cu administrarea soluțiilor glucozate și refacerea volemică. Insulina poate fi necesară la pacienții diabetici care prezintă cetoacidoză alcoolică. Dacă valorile glicemice sunt crescute, cetoacidoza alcoolică nu poate fi deosebită de cetoacidoza diabetică (16). Cele două afecțiuni pot coexista.

Pe măsură ce pacientul se rehidratează și se restabilește funcția renală normală, se impune corectarea tulburărilor electrolitice. Este necesară monitorizarea potasiului și a fosfaților în ser, deoarece în timpul tratamentului pot apare hipopotasemie sau hipofosfatemie. Administrarea de potasiu trebuie să înceapă precoce dacă nivelul seric este normal sau scăzut, deoarece, sub

tratament, anticipăm o scădere suplimentară. Uneori este necesară administrarea intravenoasă sau orală de fosfați, deoarece niveluri sub 1 mEq/l au efecte adverse asupra debitului cardiac, asupra funcției leucocitare, a oxigenării tisulare și a musculaturii respiratorii (20).

Dacă pacientul prezintă semne ale sindromului de abstenență (tremurături, agitație, tahicardie, hipertensiune arterială, *delirium tremens*) se administrează benzo-diazepine care vor fi titrate în funcție de răspunsul clinic.

La majoritatea pacienților, administrarea de bicarbonat nu este justificată. Tratamentul optim al acidozei se face cu soluții glucozate, care vor opri formarea de corpi cetoni. Administrarea de bicarbonat este recomandată doar în acidoze severe (pH < 7,1) care nu răspund la tratamentul menționat anterior și periclitează viața pacientului.

La pacienții cu cetoacidoză alcoolică pot coexista diverse boli, datorate în special abuzului de alcool, de aceea se impune o anamneză și un examen clinic riguros. Dintre bolile asociate menționăm: pancreatită, hepatită, ciroză, coagulopatii, gastrită, sângerări gastrointestinale, pneumonie, cardiomiopatie, infecții, anemie, *delirium tremens*, accidente vasculare cerebrale, miopatie, rabdomioliză, neuropatie, aritmii și altele. Toate aceste afecțiuni pot fi o sursă importantă de morbiditate și de mortalitate dacă nu sunt tratate corespunzător (28).

După rezolvarea afecțiunii acute, un rol important revine psihiatrului și psihologului care trebuie să-l ajute pe pacient să renunțe la consumul de alcool.

PROGNOSTIC

Prognosticul pe termen scurt al cetoacidozei alcoolice este bun dacă se intervine precoce și agresiv. Prognosticul pe termen lung este influențat de faptul dacă pacientul renunță sau nu la abuzul de alcool.

BIBLIOGRAFIE

1. Moss M, Burnham EL. Alcohol abuse in the critically ill patient. *Lancet* 2006; 368: 2231-2242.
2. McGuire LC, Cruickshank AM, Munro PT. Alcoholic ketoacidosis. *Emerg Med J* 2006; 23: 417-420.
3. Jenkins DW, Eckel RE, Craig JW. Alcoholic ketoacidosis. *JAMA* 1971; 217: 177-183.
4. Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis: New concepts and trends in pathogenesis and treatment. *Ann Int Med* 1978; 88: 681-695.
5. Anwar E, Hamburger S. Alcoholic ketoacidosis. *Missouri Medicine* 1981; 78: 245-248.
6. Harper JP. Alcoholic ketoacidosis. *NZ Med J* 1997; 110: 18.
7. Palmer JP. Alcoholic ketoacidosis: clinical and laboratory presentation, pathophysiology and treatment. *Clin Endocrin Metab* 1983; 12: 381-389.
8. Denmark LN. The investigation of beta-hydroxybutyrate as a marker for sudden death due to hypoglycaemia in alcoholics. *Forensic Sci Int* 1993; 62: 225-232.
9. Iten PX, Meier M. Beta-hydroxybutyric acid - an indicator for an alcoholic ketoacidosis as cause of death in deceased alcohol abusers. *J Forensic Sci* 2000; 45: 624-32.
10. Adams SL. Alcoholic ketoacidosis. *Emerg Med Clin North Am* 1990; 8: 749-760.
11. Fox JC, Whitcomb DC. Alcohol deficiency, stress hormones and bad acidosis: AKA. *N C Med J* 1991; 52: 69-73.
12. Schreiber M, Steele A, Goguen J et al. Can a severe degree of ketoacidosis develop overnight? *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 192-7.
13. Fulop M. Alcoholic ketoacidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 209-219.
14. Diltoer MW, Troubleyn J, Lauwers R et al. Ketosis and cardiac failure: common signs of a single condition. *Eur J Emerg Med* 2004; 11: 172-175.
15. Wrenn KD, Slovis CM, Minion GE, Rutkowski R. The syndrome of alcoholic ketoacidosis. *Am J Med* 1991; 91: 119-128.
16. Umpierrez GE, DiGirolamo M, Tuvlin JA. Differences in metabolic and hormonal milieu in diabetic- and alcohol-induced ketoacidosis. *J Crit Care* 2000; 15: 52-59.
17. Soffer A, Hamburger S. Alcoholic ketoacidosis: A review of 30 cases. *J Am Med Women's Assoc* 1982; 37: 106-110.
18. Schelling JR, Howard RL, Winter SD et al. Increased osmolal gap in alcoholic ketoacidosis and lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1990; 113: 580-2.
19. Braden GL, Strayhorn CH, Germain MJ et al. Increased osmolal gap in alcoholic acidosis. *Arch Int Med* 1993; 153: 377-380.
20. Miller DW. Hypophosphataemia in emergency department therapeutics. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 457-61.
21. Thomsen JL, Simonsen KW, Felby S et al. A prospective toxicology analysis in alcoholics. *Forensic Sci Int* 1997; 90: 33-40.
22. Hart SP, Frier BM. Alcoholic ketoacidosis associated with hyperglycemia - a diagnostic dilemma. *Am J Emerg Med* 1996; 13: 131-132.
23. Pounder DJ, Stevenson RJ, Taylor KK. Alcoholic ketoacidosis at autopsy. *J Forensic Sci* 1998; 43: 812-6.
24. Kadis P, Balazic J, Ferlan-Marolt V. Alcoholic ketoacidosis: a cause of sudden death in chronic alcoholics. *Forensic Sci Int* 1999; 103: S53-9.
25. Miller PD, Heinig RE, Waterhouse C. Treatment of alcoholic acidosis. *Arch Int Med* 1978; 138: 67-72.
26. Marinella MA. Alcoholic ketoacidosis presenting with extreme hypoglycemia. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 280-281.
27. Williams HE. Alcoholic hypoglycemia and ketoacidosis. *Med Clin North Am* 1984; 68: 33-38.
28. Al-Sanouri I, Dikin M, Soubani AO. Critical care aspects of alcohol abuse. *South Med J* 2005; 98: 372-381.

DUREREA PSIHOGENĂ LA COPIL

Georgiana Russu¹, R. Russu²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Maria" Iași

1 Clinica I Pediatrie

2 Clinica a IV-a Pediatrie

PSYCHOGENIC PAIN IN CHILDREN (Abstract): Children present many relations between psychic and somatic processes. The most important clinical aspect is the pain that cannot be attributed to any medical condition and occurs in at least one organ. Psychogenic pain is frequent in the pediatric population and its incidence is increasing. The authors present some of the most debated theories on the mechanisms of psychosomatic pain and some types of such pain, underlining the importance of full investigations. The pain is diagnosed as psychogenic after the exclusion of a potentially lethal disease. **Key words:** PSYCHOGENIC PAIN, CHILDREN

Medicina psihosomatică este la fel de veche ca și medicina în sine, marcată în funcție de epocă, de oscilații care pendulează între importanța acordată fie bolnavului, fie bolii, repetând la infinit controverse dintre Hipocrate și Galien, sub diverse denumiri cu consonanțe filozofice: umanism, globalism, monism, vitalism contra organicism, mecanicism, dualism, și deseori psihosomatica a fost situată diametral opus dualismului cartezian (1).

Descartes ("Passion de l'âme") afirmă: "Sufletul este de o natură care nu are nici o legătură cu înțelegerea sau cu alte dimensiuni sau proprietăți ale corpului."

Cercetările actuale explorează mecanismele fiziopatologice în corelație cu patologia mentală cu expresie somatică. Medicina psihosomatică este un concept doctrinal care acceptă și include factorii psihici și conflictuali în determinismul sau dezvoltarea bolilor fizice. Simptomele fizice considerate a fi reprezentative pentru somatizare au fost numite simptome somatice func-

ționale (2).

În copilărie există nenumărate relații între procesele de ordin psihic și somatic. Cea mai importantă trăsătură clinică este durerea care nu poate fi atribuită unei afecțiuni medicale și apare în cel puțin un organ. Durerea produce disfuncționalități importante de ordin social, academic, ocupațional etc. Factorii psihologici au un rol important în debutul, severitatea, exacerbarea sau întreținerea durerii. Durerea nu este produsă intenționat și nu este sub controlul voluntar al pacientului. Există o serie de factori care pot modifica expresia durerii (3):

- Amplificarea somatosenzorială caracterizează fiecare tip de personalitate.
- Stările afective (anxietatea sau depresia) pot crește senzația subiectivă de durere.
- Pragul durerii este similar la fete și băieți, dar, odată cu înaintarea în vârstă, fetele acuză mai repede durere și solicită tratament.

- Exagerarea durerii de către copil sau familie crește intensitatea durerii, gradul dizabilității determinate de aceasta și absenteismul școlar.

- Există diferențe etnice și culturale în acceptarea exprimării disconfortului și a importanței acordate toleranței la durere.

- Stadiile dezvoltării au un rol important, întrucât copilul simte durerea la fel de intens ca și adultul, dar copilul sub 8 ani reacționează mai dramatic. Copiii prepuberi sunt de obicei monosimptomatici; cea mai frecventă este durerea abdominală recurentă, urmată de cefalee. Adolescenții sunt polisimptomatici, prezentând concomitent cefalee, durere musculoscheletică și toracică. S-a constatat că adolescentele raportează mai frecvent simptome somatice și anxietate/depresie, iar băieții își controlează mai dificil emoțiile negative (furia) odată cu înaintarea în vârstă (4). Ambele sexe au demonstrat agravarea progresivă a comportamentului antisocial.

- Familia influențează gradul dizabilității determinate de durere prin exagerarea sau alteori ignorarea fenomenului. Există studii care demonstrează importanța acceptării de către părinți a modelului biopsihosocial al durerii pentru vindecare (5).

Frecvența durerii psihogene în populația pediatrică este estimată la 10-30%, cu valori în creștere în ultima decadă.

Au fost propuse mai multe teorii pentru explicarea originii durerii psihogene. Astfel, au fost propuși factori genetici – există studii care au descoperit o frecvență de 5 – 10 ori mai mare a psihosomatizării la rudele de gradul I ale pacienților decât în populația generală. Teoria psihodinamică propune un conflict, dorință sau nevoie neexprimate, sau aflate în subconștient și convertite în simptom somatic. A fost studiată și asocierea dintre abuzul fizic, psihologic sau ambele ca și cauză a somatizării. Studii efectuate la adulți cu durere

psihosomatică au relevat o frecvență a antecedentelor de abuz în copilărie sau adolescență de 40 – 60% la femei și peste 20% la bărbați (6). Au fost documentate modificări ale creierului la pacienții abuzați, sugerându-se că abuzul poate crește susceptibilitatea la durere a individului proporțional cu înaintarea în vârstă, boala psihogenă putând fi asociată chiar cu modificări organice.

O altă teorie implicată în etiologia durerii psihogene este teoria învățării – copilul învață din familie potențialele beneficii secundare ale statutului de bolnav și astfel rolul copilului bolnav poate fi încurajat în mod inconștient, perpetuându-se modelul dinamic familial.

Vocabularul limitat și gândirea concretă pot determina copilul să își exprime problemele în termenii simptomelor fizice. În familiile în care problemele psihologice sunt stigmatizate, copilul își poate comunica nevoile prin intermediul unui simptom somatic.

S-a constatat că poate exista o heterogenitate considerabilă chiar la copiii cu un singur tip de simptom, cum ar fi durerea abdominală recurentă (7), sindroamele somatice funcționale se întrepătrund și coexistă cu anxietatea și tulburările depressive, sugerând fiziopatologie comună (8).

Durerea abdominală psihogenă este un mod de exprimare dintre cele mai frecvente la copil și ridică probleme serioase de diagnostic diferențial cu bolile organice. Aspectele clinice au o mare diversitate, durerea fiind discretă sau, dimpotrivă, intensă și însoțită de paloare bruscă, semn al autenticității. Localizarea este variată, copilul semnalează deseori regiunea ombilicală fără a se ști dacă acela este realmente sediul durerii sau centrul atenției micului pacient. Orarul și periodicitatea variază în funcție de circumstanțe: durerea matinală a școlarului care suferă toată săptămâna, cu excepția zilelor de week-end și a vacanțelor,

sau durerea copilului inapetent la apropierea orei de masă. Cronologia pare fantezistă, dar în realitate este legată de situații conflictuale. Contextul psihologic este divers. Cea mai frecventă este anxietatea. Angoasa "strănge" burta copilului așa cum face cu gâtul sau toracele adultului. O altă situație frecvent întâlnită la copiii între 6 – 10 ani este fobia școlară, eronat denumită astfel, deoarece nu indică frica de școală, ci teama și imposibilitatea copilului de a se detașa de mamă. Există la copil și migrena abdominală, impresionantă prin intensitatea durerii și derutantă când evoluează fără cefalee. În adolescență, suferința abdominală are deseori o semnificație psihologică serioasă, inhibiție sau depresie, uneori având deja o nuanță de ipohondrie.

Pentru familie, copilul cu durere abdominală este considerat bolnav, hiperprotejat, supus unor regimuri și precauții excesive, toate aceste măsuri nefăcând altceva decât să centreze atenția copilului asupra propriului abdomen, să îi accentueze suferința și să îl incite la obținerea de beneficii secundare (1). S-a constatat că mamele copiilor cu durere abdominală psihogenă au antecedente de colon iritabil, migrenă și anxietate sau sindroame depressive (9).

Cefaleea funcțională are trei perioade de apariție: 6 – 8 ani (intrarea în ciclul primar), 10 – 12 ani (debutul gimnaziului), și sfârșitul pubertății (clasele terminale, alegerea studiilor superioare și orientarea profesională). Fiecare dintre ele este reprezentativă prin evenimente semnificative: stadiul evoluției afective, modificarea structurilor intelectuale, noi deschideri sociale. Deși ar fi eronat să atribuim părinților o specificitate educativă, frecvent se întâlnește un climat de exigență excesivă față de

alimentație, curățenie, diverse achiziții în special intelectuale. Aceste atitudini trădează carența afectivă și relațională.

Durerea musculoscheletică este raportată la 4 – 15% dintre copii și până la 25% dintre copiii care se prezintă la o clinică de reumatologie pediatrică. Predomină la fete (76%) cu vârstă medie 13 ani, durata medie a simptomelor fiind de 1 an și localizarea multiplă (66%). Examinarea familiilor din care proveneau copiii afectați a relevat două tipuri de micromediu: unul stabil și organizat, dar intolerant față de separare și independența individuală, iar celălalt haotic, fără a asigura suport emoțional, cu nivel crescut de conflictualitate (10). Simptomele musculoscheletice de cauză nonorganică pot fi determinate de: lipsa de atenție acordată copilului (sau copilul copie suferința reumatismală a altor membri ai familiei), dureri de creștere (apar noaptea și dispar prin masarea zonei dureroase), isteria de conversie (simptome manifestate bizar, exagerat, neverosimil pentru o afecțiune organică), fobia școlară (dureri matinale care dispar dacă copilul rămâne acasă și nu apar în week-end sau vacanță) (11).

Investigarea copilului cu durere psihogenă presupune o anamneză corectă și completă atât a familiei, cât și a copilului în absența părinților. De asemenea, se impune evaluarea atentă a statusului sănătății mentale a copilului, folosind teste și chestionare standardizate. Durerea va fi etichetată drept psihogenă după excluderea unei afecțiuni organice.

Indiferent de sediul ei, durerea psihogenă este o provocare pentru medicul practician, nevoit să dezlege enigmele labirintului psihosomatic fără însă a omite o afecțiune organică cu potențial risc vital.

BIBLIOGRAFIE

1. Kreisler L. *La psychosomatique de l'enfant*. 5^e édition corrigée. Paris: Presses Universitaires de France, 1996.
2. Campo JV, Fritz G. A management model for pediatric somatization, *Psychosomatics* 2001; 42: 467-476.
3. Protagora-Lianos D. *Somatoform disorders: pain*. eMedicine, august 2006.
4. Hampel P, Kummel U, Desman C et al. Gender and developmental effects on perceived stress, coping, somatic symptoms and psychological disorders among children and adolescents. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 2005; 54 (2): 87-103.
5. Crushell E, Rowland M, Doherty M et al. Importance of parental conceptual model of illness in severe recurrent abdominal pain. *Pediatrics* 2003; 112: 1368-1372.
6. Rubin JJ. Psychosomatic pain: new insights and management strategies. *South Med J* 2005; 98 (11): 1099-1110.
7. Walker LS. The evolution of research of on recurrent abdominal pain: history, assumptions and a conceptual model. In: McGrath PJ, Finlez A editors. *Chronic and Recurrent Pain in Children and Adolescents*. Seattle: IASP Press, 1999, 141-171.
8. Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med* 1999; 130: 910-921.
9. Campo J, Bridge J, Lucas A et al. Physical and emotional health of mothers of youth with functional abdominal pain. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 131-137.
10. Sherry DD, McGuire T, Mellins E et al. Psychosomatic musculoskeletal pain in childhood: clinical and psychological analysis of 100 children, *Pediatrics* 1991; 88: 1093-1099.
11. Hollingworth P. Nonorganic musculoskeletal pains in children. In: Klippel JH, Dieppe PA editors. *Rheumatology*. 2nd ed. Mosby, 1998, 1, 24.1-24.2.

NOUTĂȚI

SUPRA-ALIMENTAȚIA TIP FAST-FOOD POATE INDUCE CREȘTEREA RAPIDĂ ȘI IMPORTANTĂ A ALANIN AMINOTRANFERAZEI LA PERSOANELE SĂNĂTOASE

Autorii au efectuat un studiu prospectiv intervențional, cu grup paralel de control, urmărind efectul supra-alimentației de tip fast-food asupra enzimelor hepatice și a conținutului hepatic în trigliceride. Au participat în studiu subiecți sănătoși, 12 bărbați și 6 femei, cu media de vârstă 26 ani; comparația a fost făcută cu un grup de control cu aceleași caracteristici demografice. Scopul în cadrul grupului studiat a fost creșterea masei corporale cu 5-15%, prin acordarea a cel puțin două mese de tip fast-food pe zi, cu dublarea aportului caloric zilnic obișnuit, împreună cu adoptarea unui stil de viață sedentar timp de patru săptămâni. S-au urmărit săptămânal alanin aminotransferaza serică (ALT), precum și conținutul hepatic în trigliceride, măsurat prin spectroscopie prin rezonanță magnetică, la început și după intervenție. Subiecții din grupul studiat au prezentat creșterea masei corporale de la 67,6 kg la 74 kg; ALT serică a crescut de la 22,1 U/L la începutul studiului, la o valoare maximă individuală medie de 97 U/L (19,4-447 U/L). Aportul de glucide (mono și dizaharide) în timpul săptămânii a treia s-a corelat semnificativ cu raportul ALT maximal/ALT bazal. Conținutul hepatic în trigliceride a crescut de la 1,1% la 2,8%, deși necorelat cu valoarea serică a ALT. Valorile ALT serice au rămas neschimbate la subiecții din lotul de control. În concluzie, supra-alimentația în sine poate induce creștere importantă a ALT în mai puțin de 4 săptămâni. Așadar, în evaluarea subiecților cu ALT crescută, istoricul trebuie să țină cont și de eventualul exces alimentar recent (S Kechagias, L Ernerson, O Dahlqvist, P Lundberg, T Lindström, F H Nystrom. *Gut* 2008; 57: 649-654).

Ana Maria Sângeap

VALOAREA PREDICTIVĂ A VASODILATAȚIEI DEPENDENTE DE ENDOTELIU ȘI A GROSIMII INTIMA-MEDIA CAROTIDIENE LA PACIENȚI HIPERTENSIVI

Germaine Savoiu¹, Simona Drăgan², T. Nicola³, O. Fira-Mladinescu¹, Corina Gorun¹, Lavinia Noveanu⁴, Anca Tudor⁵, Danina Muntean¹, Georgeta Mihalas⁴

Universitatea de Medicină și Farmacie "V. Babeș" Timișoara

Facultatea de Medicină

1 Departamentul de Fiziopatologie

3 Departamentul de Chirurgie Oncologică

4 Departamentul de Fiziologie

5 Departamentul de Informatică

2 Institutul de Boli Cardiovasculare Timișoara

PROGNOSTIC VALUE OF BRACHIAL ARTERY FLOW - MEDIATED DILATION AND CAROTID ARTERY INTIMA - MEDIA THICKNESS IN HYPERTENSIVE PATIENTS (Abstract): Endothelial vasodilator dysfunction assessed by brachial artery flow - mediated dilatation (FMD) and carotid intima - media thickening (IMT) are two indicators of subclinical atherosclerotic disease. The aim of the study was to observe if there is a relationship between FMD and IMT in a group of hypertensive patients. **Material and method:** We measured FMD and IMT by ultrasound in 75 subjects aged between 42 and 62 years. We examined their correlation and interaction with traditionally cardiovascular risk factors. Endothelial function was assessed by means of flow mediated dilation (FMD) on brachial artery, using B - mode ultrasonography. **Results:** The mean value of FMD was $8.00 \pm 2.02\%$. We observed a moderate but significant correlation between FMD and total cholesterol ($r = -0.511$, $p < 0, 01$) and between FMD and triglycerides ($r = -0.325$, $p < 0, 01$). All the patients in the study were also examined by high resolution B-mode ultrasound to measure the IMT of the common carotid artery. The mean value of IMT values was 1.41 ± 0.3 mm. The correlation between FMD and IMT was inverse, moderate and significant. In conclusion, in hypertensive patients, B-mode ultrasound intima-media thickness and FMD measurement are important tools for evaluation of arterial wall remodeling and can be used as valid markers of atherosclerosis in cardiovascular risk prediction. **Key words:** IMT, FMD, HYPERTENSION

Pentru studierea fiziologiei arteriale este utilizată din ce în ce mai des o tehnică non-invazivă cu ultrasunete, ce evaluează dilatarea mediată de flux (FMD) a arterei brahiale (1). Creșterea fluxului sanguin declanșează un răspuns dilatator mediat în principal de oxidul nitric, eliberat de celulele endoteliale (2). Modificarea indicelui FMD al arterei brahiale este legată de prevalența și extinderea aterosclerozei coro-

nariene, această modificare fiind un factor predictiv pentru evenimentele cardio-vasculare ulterioare (3).

Grosimea medie a intimei (IMT) arterei carotide măsurată cu ajutorul ultrasunetelor constituie un marker al aterosclerozei structurale. Creșterea IMT se corelează cu factorii de risc cardio-vasculari și cu severitatea aterosclerozei coronariene, această creștere fiind de asemenea un factor predictiv

pentru evenimentele cardio-vasculare ulterioare, din cadrul grupurilor populaționale (4). Pentru a înțelege rolul statusului endoteliului vascular în fazele inițiale ale aterosclerozei, am analizat relația dintre FMD la nivelul arterei brahiale și IMT la nivelul arterei carotide, în cadrul unui grup de pacienți de vârstă tânără și medie, cu risc cardio-vascular redus. Am pornit de la ipoteza că FMD la nivelul arterei brahiale se corelează cu IMT la nivelul carotidei, și că statusul funcției endoteliale al arterei brahiale ar putea determina modificarea dintre factorii de risc și ateroscleroza de la nivelul arterei carotide.

MATERIAL ȘI METODĂ

Un număr de 75 de subiecți voluntari au completat un chestionar de identificare al factorilor de risc cardio-vasculari, chestionar care a cuprins următoarele informații: date personale, vârstă, istoric de hipertensiune sau diabet zaharat, fumători sau nefumători. În urma examenului obiectiv s-au determinat tensiunea arterială sistolică și diastolică. Studiul s-a desfășurat în conformitate cu declarația de la Helsinki, iar consimțământul scris a fost obținut de la fiecare subiect în parte. Hipertensiunea a fost definită astfel: tensiunea arterială sistolică ≥ 140 mmHg și/sau tensiunea arterială diastolică ≥ 90 mmHg luându-se în considerare media obținută la trei determinări în cel puțin trei vizite făcute la un interval de o săptămână sau sub tratament antihipertensiv.

Au fost măsurate prin metode biochimice curențe, cu ajutorul Reflotomului, colesterolul total, HDL-colesterolul, și nivelele de trigliceride, iar LDL-colesterolul a fost calculat după formula Friedewald:

$LDL\text{-colesterol} = \text{Colesterol total} - HDL\text{-colesterol} - \text{trigliceride}/5$

Criteriile de excludere au fost tensiunea arterială sistolică ≥ 220 mmHg sau mai mare, cardiopatia ischemică, sindromul coronarian acut, accidentul vascular cerebral sau

prezența unor boli majore precum cancerul, boala hepatică, insuficiența renală, diabetul insulino-dependent și depresia.

Determinarea IMT

Toți pacienții au fost evaluați cu ajutorul unui sistem de operare B-mode de rezoluție înaltă cu transductor liniar cu frecvența de 17 MHz. Pentru obținerea unei imagini de calitate distanța focală optimă a fost de 30–40 mm, frecvența optimă a cadrelor de 25 Hz și s-au efectuat setări de amplificare pentru a elimina artefactele intraluminale minime. Amplificarea compensatorie a fost în jur de 60 dB. De asemenea, s-au făcut ajustări pentru obținerea unei luminozități simetrice a peretelui apropiat cât și a celui depărtat, scăzând în caz de necesitate amplificarea în partea mijlocie a câmpului, pentru evitarea artefactelor intraluminale.

Segmentele pereților arteriali au fost evaluate longitudinal, perpendicular pe raza ultrasunetului, cu vizualizarea clară a ambilor pereți pentru a permite măsurarea diametrului, conform Consensului de la Mannheim. Se recomandă incidența laterală deoarece aceasta oferă cea mai bună vedere a câmpului mijlociu, nivel la care rezoluția este mai mare decât în câmpul alăturat sau îndepărtat. IMT se măsoară de preferință la nivelul peretelui îndepărtat. În cazul peretelui apropiat, IMT trebuie măsurat separat de IMT de la nivelul peretelui îndepărtat. De-a lungul a minim 10 mm de segment arterial, se obține o imagine de calitate prin măsurători seriate.

Determinarea FMD

Funcția endotelială, definită ca vasodilatația mediată de flux reprezintă procentul de creștere a diametrului vasului sanguin de la valoarea de bază până la nivelul maxim atins în timpul hiperemiei.

Cele mai multe laboratoare estimează FMD ca modificarea procentuală a diametrului arterei brahiale în repaus până la diametrul obținut după 60 de secunde după ischemia indusă de sfingmomanometru.

Am măsurat diametrul arterei brahiale folosind ultrasonografia B-mode FMD. Am considerat $19 \pm 1,9\%$ ca valoare medie absolută a FMD, conform datelor obținute de majoritatea laboratoarelor.

Analiza statistică

Toate valorile numerice au fost exprimate ca valoare medie $\pm$ deviație standard. Analiza statistică a fost făcută folosind testul Pearson's pentru corelații și testul t-Student pentru valori pereche. Valorile de probabilitate $p < 0.05$ au fost considerate semnificative.

REZULTATE

Distribuția factorilor de risc cardiovasculari, caracteristicile demografice și determinările de laborator ale pacienților sunt descrise în tabelul I.

Valoarea medie a IMT măsurată la nive-

TABELUL I

Caracteristicile fizice și parametrii biochimici ale grupurilor de studiu (n=75)

	Grup pacienți HTA (n=75)
Vârsta(ani)	52 $\pm$ 10
Bărbați(%)	52
Colesterol total (mg/dl)	236 $\pm$ 41
LDL-colesterol(mg/dl)	166 $\pm$ 38
HDL-colesterol (mg/dl)	33 $\pm$ 7
Trigliceride (mg/dl)	180 $\pm$ 72
TA sistolică (mmHg)	183 $\pm$ 19
TA diastolică (mmHg)	98 $\pm$ 5
FMD (%)	8, 00 $\pm$ 2, 02%
IMT (mm)	1,41 $\pm$ 0,31

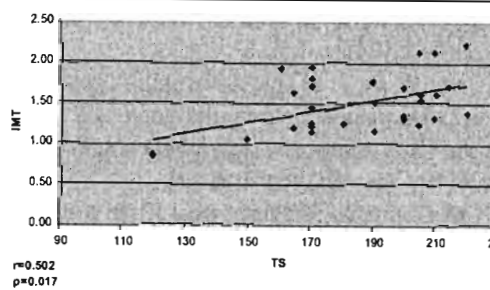


Fig. 1. Corelația dintre IMT și trigliceride

lul arterei carotide a fost de $1,41 \pm 0,3$ mm.

Corelațiile dintre IMT carotidian și factorii de risc tradiționali cardiovasculari sunt prezentate în tabelul II. În urma analizei rezultatelor am observat corelații puternice și semnificative cu trigliceridele și HDL colesterolul și putem considera așadar HDL colesterolul și trigliceridele factori de predicție independenți ai creșterii IMT carotidian ($p=0,01$) (fig. 1 și 2).

Valoarea medie a FMD măsurată la nivelul arterei brahiale a fost de $8 \pm 2,02\%$, similară cu datele anterior publicate (1).

Corelațiile dintre FMD măsurat la nivelul arterei brahiale și factorii de risc tradiționali cardiovasculari sunt prezentate în tabelul III.

În urma analizei rezultatelor am observat corelații puternice și semnificative între FMD cu trigliceridele și colesterolul total (fig. 3 și 4). Așadar creșterea colesterolului total și a trigliceridelor serice sunt factori

TABELUL II

Corelațiile dintre factorii de risc tradiționali și IMT-ul carotidian

Factori de risc cardiovasculari	IMT
Tensiune sistolică (mm Hg)	$r=0,502$; $p=0,05$
Tensiune diastolică (mm Hg)	$r=0,594$; $p=0,05$
Colesterol total (mg/dl)	$r=0,655$; $p=0,05$
Trigliceride (mg/dl)	$r=0,661$; $p=0,01$
LDL colesterol (mg/dl)	$r=0,703$; $p=0,05$
HDL colesterol (mg/dl)	$r=-0,728$; $p=0,01$

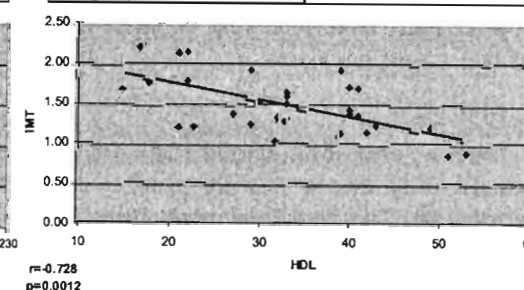


Fig. 2. Corelația dintre IMT și HDL colesterol

TABELUL III
Corelațiile dintre factorii de risc tradiționali și FMD la nivelul arterei brahiale

Factori de risc cardiovasculari	FMD
Tensiune sistolică (mm Hg)	$r=-0,125$; $p<0,05$
Tensiune diastolică (mm Hg)	$r=-0,237$; $p<0,05$
Colesterol total (mg/dl)	$r=-0,511$; $p<0,01$
Trigliceride (mg/dl)	$r=-0,325$; $p<0,01$
LDL colesterol (mg/dl)	$r=-0,403$; $p<0,05$
HDL colesterol (mg/dl)	$r=0,368$; $p<0,05$

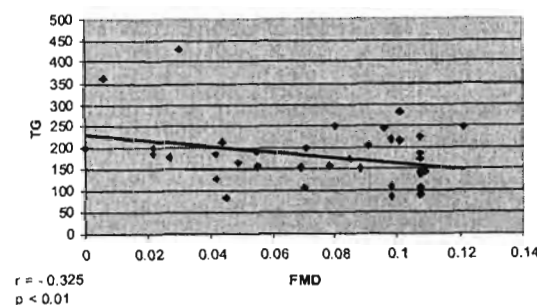


Fig. 4. Corelația dintre FMD și trigliceride

de predicție independenți ai scăderii FMD la nivelul arterei brahiale ($p<0,01$).

În figura 5 am prezentat corelația FMD cu IMT care a fost inversă, medie și semnificativă ($r=-0,459$ și $p=0,037$) la grupul de subiecți hipertensivi investigați de noi.

FMD este o determinare de natură fiziologică și IMT la nivelul arterei carotide este o determinare de natură structurală anatomică a aterosclerozei subclinice. Atât FMD la nivelul arterei brahiale cât și IMT la nivelul arterei carotide au fost asociate cu principalii factori de risc și cu evenimentele cardiovasculare.

DISCUȚII

Determinarea IMT carotidian oferă informații utile despre stadiile precoce ale aterosclerozei de la nivelul peretelui arterial, mai ales despre formarea leziunilor și a plăcilor de aterom și este utilă în evaluarea remodelării vasculare (5).

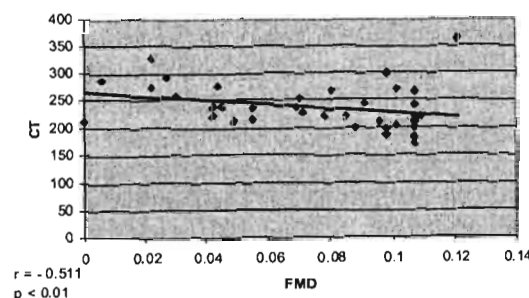


Fig. 3. Corelația dintre FMD și colesterol total

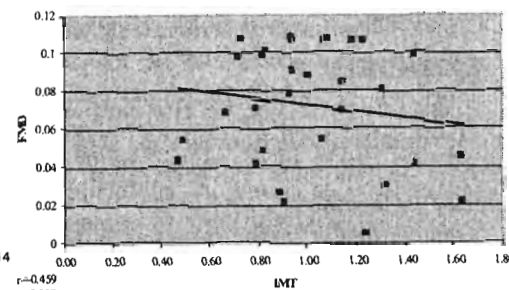


Fig. 5. Corelația dintre IMT la nivelul arterei carotide și FMD la nivelul arterei brahiale

Vasodilația mediată de flux la nivelul arterei brahiale este un proces dependent de endotelu care reflectă relaxarea peretelui arterial când este expus la stres de forfecare crescut. Această metodă are avantajul că este neinvazivă, sigură, și mai rapidă decât metodele neinvazive, în timp ce rezultatele sunt foarte bine corelate cu funcția endotelială (7).

Numeroase studii anterioare au urmărit valoarea predictivă a FMD și a IMT în boala cardiovasculară. Valoarea clinică a acestor metode neinvazive depinde de reproductibilitatea lor.

Neunteufl et al. (3) au urmărit timp de 5 ani 73 de pacienți cu angină pectorală și au arătat că la acești pacienți FMD a scăzut cu 10% față de valoarea normală.

În alt studiu, efectuat pe 152 de pacienți cu boală cardiovasculară, urmăriți pe o perioadă de 34 de luni, doar raportul FMD/NMD (vasodilația mediată de nitroglice-

rină) a avut valoare predictivă pentru evenimentele cardiovasculare (7). Fathi et al. (8) au raportat într-un studiu efectuat pe 444 de pacienți cu risc cardiovascular crescut, că o creștere a IMT carotidian este mai importantă în evenimentele cardiovasculare decât o scădere a FMD la nivelul arterei brahiale.

Brevetti et al. (9) au demonstrat într-un studiu efectuat pe 131 de pacienți cu boală arterială periferică, că FMD la nivelul arterei brahiale are o valoare prognostică suplimentară pentru indexul de presiune la nivelul fosei cubitale. Într-adevăr, Chan și colaboratorii (3) au arătat că determinarea repetată a FMD poate îmbunătăți valoarea prognostică a acestei metode. Deci, determinările multiple ale FMD sunt mai utile în evaluarea riscului cardiovascular decât o singură determinare.

La grupul de subiecți hipertensivi investigați de noi, am observat o creștere semnificativă a IMT carotidian ($1,41 \pm 0,31$ mm) și o scădere importantă a FMD măsurat la nivelul arterei brahiale ($8 \pm 2,02\%$). Atât FMD la nivelul arterei brahiale cât și IMT carotidian au fost asociate cu factorii de risc cardiovasculari.

În cazul determinării IMT, în urma analizei rezultatelor am observat corelații

puternice și semnificative cu trigliceridele și HDL-colesterol iar în urma determinării FMD la nivelul arterei brahiale, am găsit corelații puternice și semnificative cu trigliceridele și colesterolul-total.

Așadar, prin determinarea unor markeri ai aterosclerozei subclinice precum IMT și FMD este posibilă identificarea subiecților cu risc crescut de a dezvolta ateroscleroză sau cei care prezintă leziuni aterosclerotice preclinice.

Examinarea morfologică a patului vascular combinată cu determinări repetate ale FMD la nivelul arterei brahiale pot contribui la identificarea precoce a pacienților cu risc crescut de boală coronariană.

CONCLUZII

Putem considera că atât FMD la nivelul arterei brahiale cât și IMT carotidian sunt markeri ai disfuncției endoteliale la pacienții cu hipertensiune arterială și au valoare prognostică pe termen lung pentru boala cardiovasculară.

Deci, aceste metode noninvazive de investigație, IMT carotidian și FMD la nivelul arterei brahiale aduc informații independente și distincte despre complexitatea procesului aterosclerotic.

BIBLIOGRAFIE

- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-265.
- Mullen MJ, Kharbanda RK, Cross J et al. Heterogenous nature of flow-mediated dilatation in human conduit arteries in vivo: relevance to endothelial dysfunction in hypercholesterolemia. *Circ Res* 2001; 88 (2): 145-151.
- Chan SY, Mancini GB, Kuramoto L, Schulzer M, Frohlich J, Ignaszewski A. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheromaburden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1037-1043.
- Raitakari OT, Juonala M, Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood. The cardiovascular risk in young Finns study. *JAMA* 2003; 290: 2277-2283.
- Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med* 2004; 9: 46-54.

6. Tousoulis D, Antoniadis C, Stefanadis C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart* 2005; 91: 553-558.
7. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86: 207-210.
8. Fathi R, Haluska B, Isbel N, Short L, Marwick TH. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 616-623.
9. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 2003; 108: 2093-2098.

NOUTĂȚI

TROMBOASPIRAȚIA AMELIOREAZĂ PROGNOSTICUL INFARCTULUI DE MIOCARD (IMA)

Revascularizarea miocardică percutană (RMP) reprezintă tratamentul optim al IMA cu supradenivelarea segmentului ST. Totuși, în pofida unei dezobstrucții arteriale complete și a restaurării unui flux coronarian normal, numeroși pacienți, chiar dintre cei tratați precoce, prezintă necroze extinse cu sechele importante ce grevează funcția ventriculară stângă; acestea se datorează (parțial) obstrucției microcirculației coronare prin embolizarea distală a unei porțiuni din placa de aterom sau din trombus, apărută fie spontan, fie ca o consecință a angioplastiei. Pentru evaluarea acestui fenomen a fost pus la punct un sistem de evaluare, în trei grade de contrast, pornind de la densitatea substanței de contrast la nivelul miocardului în timpul coronarografiei: 0 – absența contrastului miocardic, 1 – contrast minim, 2 – contrast moderat, inferior celui obținut prin opacifierea unui alt vas coronarian indemn, 3 – aspect normal. Pentru tratamentul acestei embolizări distale au fost puse la punct o serie de dispozitive mecanice a căror eficiență a fost testată prin câteva studii randomizate (e.g., DEAR-MI, pe 148 de pacienți). O echipă din Groningen (Svilaas T et al.) prezintă recent, rezultate extrem de pozitive: 1071 de pacienți cu IMA cu supradenivelarea segmentului ST au fost randomizați înaintea angiografiei, între o RMP clasică (angioplastie cu stent metalic nud) și o RMP precedată de o tromboaspirație printr-un cateter special (Medtronic). Tratamentul medical (antiagregante plachetare, un betablocant, un hipolipemiant, un inhibitor al enzimei de conversie) a fost similar în cele 2 loturi. Examenul histopatologic al produsilor de aspirație a confirmat prezența ateromatozei în 72,9% din cazuri. Criteriul principal de evaluare a fost gradul de contrast obținut: tromboaspirația prealabilă s-a dovedit foarte eficientă pentru gradul 0 sau 1 în lotul cu aspirație (17,1% față de 26,3%, $p < 0,001$). Această diminuare a semnelor indirecte radiologice de embolizare miocardică a fost însoțită de o evoluție electrică favorabilă (dispariția completă a supradenivelării segmentului ST în 56,6% din cazurile cu aspirație, față de 44,2%, $p < 0,001$); mai mult gradul de contrast obținut a fost corelat cu prognosticul clinic: la 30 de zile, 14,1% evenimente defavorabile și 5,2% decese în gradul 0 și 4,2% evenimente defavorabile și 1% decese în gradul 3. Beneficiile tromboaspirației s-au dovedit a fi independente de caracteristicile angiografice inițiale, cât și de existența sau inexistența unui trombus vizibil la coronarografie. G.W. Vetrovec, editorialistul *NEJM*, exprimă totuși câteva rezerve asupra generalizării acestei metode: caracterul monocentric al studiului nu permite nu permite afirmarea faptului că se pot obține rezultate la fel de bune în alte centre mai puțin experimentate; nu se poate exclude faptul că rezultatele excelente obținute prin această tehnică se datorează în bună măsură faptului că aplicarea stentului s-a făcut fără o dilatare prealabilă. Se așteaptă noi studii randomizate multicentrice în care principalul criteriu de evaluare să fie cel clinic (Svilaas T et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008, 358: 557-567; Vetrovec GW et al. Improving reperfusion in patients with myocardial infarction *N Engl J Med* 2008; 358: 634-637).

Al. D. Ciochină

IMPORTANȚA PRACTICĂ A ULTRASONOGRAFIEI CAROTIDIENE ÎN STRATIFICAREA RISCULUI LA PACIENȚI CU CARDIOPATIE ISCHEMICĂ

F. Mitu¹, Magda Mitu², M. Turiceanu¹, T.A. Caliap², C.G. Leatu²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Clinica a VI-a Medicală

Spitalul Clinic de Recuperare Iași

2 Secția Clinică Recuperare Cardiovasculară

THE IMPORTANCE OF CAROTID ULTRASOUND IN THE RISK STRATIFICATION OF PATIENTS WITH ISCHAEMIC HEART DISEASE (Abstract): The stratification of cardiovascular risk is important both in primary and secondary prevention. In the clinical evaluation, besides the well-known risk factors, the European Guide of Cardiovascular Prevention recommends the identification of additional markers of risk, one of them being the detection of atherosclerotic alterations by carotid ultrasound examination. The objectives of this study were: assessment of carotid ultrasound alterations in patients with known cardiovascular disease; their relation with the other risk factors, the clinical status and echocardiography. **Method:** The study included 144 patients, aged 41-80 (84 males, 60 women) with cardiovascular disease (stable angina, myocardial infarction, peripheral arterial disease, arterial hypertension). Risk factors as smoking, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, obesity have been determined, followed by a clinical assessment and echocardiographic examination. Ultrasound of the extracranial carotid arteries included measurement of IMT of the common carotid arteries, the identification of atherosclerotic plaques and the presence of stenoses. The plaques were considered if the IMT was more than 1.3 mm. **Results:** Patients with IMT > 0.8 are older (61.5 ± 8.2 vs. 56.1 ± 8.2 years, $p = 0.001$); the prevalence of arterial hypertension is greater (63.8% vs. 21.6%, $p = 0.05$), and at an IMT of more than 1.1 mm all were hypertensive; the association with peripheral arterial disease is significant at the IMT = 0.8 mm (23.6% vs. 4.8%, $p = 0.01$). The relationship with echocardiographic markers of left ventricular hypertrophy is present at an IMT of 0.8 mm and is evident at IMT = 1 mm (interventricular septum 13.2 ± 3 vs. 12 ± 2.3 , $p = 0.05$; left ventricular wall 14 ± 5.4 vs. 12 ± 1.7 , $p = 0.01$; left ventricular mass 323 ± 94 vs. 282 ± 68 , $p = 0.03$), and also the relation with the degree of diastolic dysfunction expressed by E/A ratio (0.71 ± 0.24 vs. 0.99 ± 0.39 , $p = 0.001$). The presence of atherosclerotic plaques correlates with gender (45.1% at male vs. 24.3%, $p = 0.01$) and older age (61.7 ± 8.6 vs. 56.2 ± 8.5 years, $p = 0.001$). IMT and carotid plaques are not significantly correlated either with such risk factors as smoking, hypercholesterolemia, diabetes mellitus or clinical conditions as myocardial infarction and angina. **Conclusion:** IMT greater than 0.8 mm is a marker of increased cardiovascular risk, associated with age, presence of peripheral arterial disease, arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, and diastolic dysfunction. IMT seems to be a more reliable index of cardiovascular risk than carotid plaques. Measurement of IMT is easy to be done in clinical practice, and is recommended for more accurate risk stratification in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. **Key words:** INTIMA MEDIA THICKNESS, CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, CORONARY HEART DISEASE

Boala aterosclerotică cardiovasculară reprezintă principala cauză de morbiditate și mortalitate în Europa; mai mult, în România prevalența bolii coronariene și a accidentelor vasculare cerebrale este în creștere. Dat fiind impactul social și economic al complicațiilor acestor afecțiuni prin invaliditate și costuri medicale ridicate, se impune cu necesitate depistarea precoce a bolii.

Stratificarea riscului cardiovascular este importantă atât în prevenția primară cât și în prevenția secundară.

Ghidul european de prevenție a bolilor cardiovasculare recomandă utilizarea grilei SCORE de calcul al riscului pe baza principalilor factori de risc: vârsta, sexul, statusul de fumător, valoarea colesterolului seric. Același ghid precizează că riscul cardiovascular este mai mare decât cel apreciat prin grila SCORE la anumite categorii de persoane, printre care subiecții asimptomatici cu evidență preclinică de ateroscleroză și anume evidențierea calcificărilor coronariene la computertomografie sau a plăcilor carotidiene la ultrasonografia carotidiană (1).

Ecografia Doppler carotidiană este o metodă imagistică neinvazivă ce permite vizualizarea pereților carotidieni, evaluarea modificărilor de flux și cuantificarea stenozei carotidiene.

Ecografia carotidiană permite măsurarea grosimii complexului intimă-medie, evidențiază plăcile carotidiene aterosclerotice oferind informații referitoare la structura, numărul și dimensiunile lor.

Pornind de la aceste date, obiectivul lucrării îl constituie determinarea grosimii complexului intimă-medie (CIM) și a prezenței plăcilor aterosclerotice la nivel carotidian la pacienți cu boală cardiovasculară cunoscută, cu ajutorul ultrasonografiei carotidiene, precum și relația dintre aceste date și factorii de risc cardiovasculari, aspectele clinice și ecocardiografice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a inclus 144 pacienți (84 bărbați, 60 femei) internați în secția clinică Recuperare medicală cardiovasculară a Spitalului Clinic de Recuperare Iași cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute: angină pectorală stabilă, infarct miocardic vechi, hipertensiune arterială, boală arterială periferică.

Bilanțul clinic a cuprins anamneza, examenul clinic, determinarea factorilor principali de risc cardiovascular precum fumatul, dislipidemia, diabetul zaharat sau intoleranța la glucoză, obezitatea (prin evaluarea IMC și a perimetrului abdominal).

Examinarea ecocardiografică a urmărit măsurarea indicilor de hipertrofie ventriculară stângă – grosimea peretelui posterior (PP), septului interventricular (SIV), a masei ventriculare stângi (MVS); prezența disfuncției diastolice (prin măsurarea raportului E/A), prezența ateromatozei aortice.

Examinarea ultrasonografică a arterelor carotide extracraniene a cuprins: determinarea grosimii complexului intimă-medie (CIM) la nivelul arterei carotide comune la 2 cm înaintea bifurcației și la bifurcație, identificarea și descrierea plăcilor aterosclerotice și eventuala prezență a stenozei carotidiene.

Conform ultimului ghid ESC/ESH din 2007 de tratament al hipertensiunii arteriale, Complexul intimă-medie (CIM) este definit ca distanța dintre interfața medie-adventice și interfața intimă-medie. Valoarea normală este sub 0,9 mm; valori între 0,9 și 1,5 mm înseamnă creșterea grosimii CIM; valori peste 1,5 mm sunt considerate ca definind placa aterosclerotică (2).

Examinarea ecografică s-a efectuat cu un aparat Esaote Biomedica AU3 Partner, cu transductor de 3,5-5 MHz sectorial pentru cord și 7,5-10 MHz pentru carotide.

Analiza statistică s-a efectuat utilizând programul SPSS v.11.

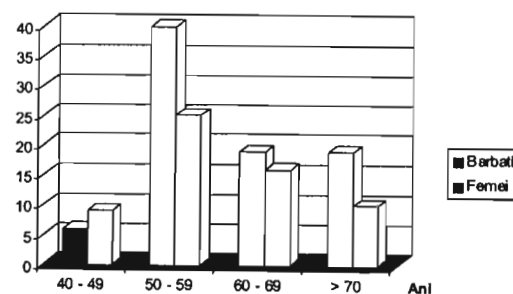


Fig. 1. Distribuția pe grupe de vârstă a lotului studiat

REZULTATE

Distribuția pe grupe de vârstă și pe sexe a pacienților este arătată în figura 1. Vârsta medie a pacienților a fost de $60,6 \pm 8,6$ ani pentru bărbați și $59,3 \pm 9,3$ ani pentru femei.

S-a evidențiat o relație directă dintre valoarea CIM și înaintarea în vârstă, pacienții cu CIM peste 0,8 mm fiind mai vârstnici: $61,5 \pm 8,7$ ani vs $56,1 \pm 8,2$ ani ($p=0,001$) (fig. 2). Există, de asemenea, o diferență semnificativă a CIM la bărbați ($0,96 \pm 0,20$ mm) comparativ cu sexul feminin ($0,81 \pm 0,16$ mm, $p=0,001$). Pacienții cu hipertensiune arterială prezintă o valoare a CIM mai mare față de normotensivi; mai mult, s-a evidențiat că la valoarea de peste 1,1 mm toți pacienții studiați sunt hipertensivi (fig. 3).

Analiza relației dintre CIM și ceilalți factori de risc arată că prevalența fumatului, diabetului zaharat, hipercolesterolemiei a fost mai mare la valori ale grosimii intimă-medie mai ridicate, dar fără a avea semnificație statistică. De asemenea, prezența bolii cardiace ischemice și a accidentului vascular cerebral este mai mare la CIM peste 0,8 mm, însă nesemnificativ statistic. Este relevantă însă asocierea semnificativă cu prezența bolii arteriale periferice ($p=0,01$) (tab. I).

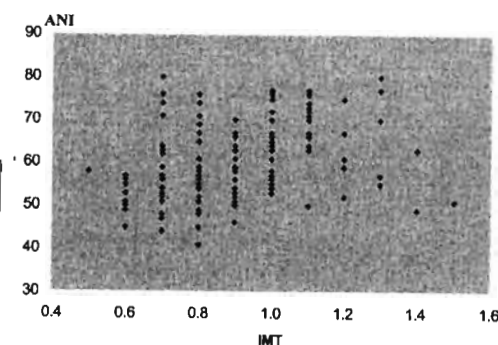


Fig. 2. Relația dintre valoarea grosimii intimă-medie (IMT) și vârstă

S-a constatat o relație semnificativă între markerii ecocardiografici de hipertrofie ventriculară stângă și CIM: grosimea septului interventricular, a peretelui liber al ventriculului stâng, masa VS și indicele de masă al VS. Această relație se remarcă de la valori de 0,8 mm și este cea mai relevantă la peste 1 mm. De asemenea, disfuncția diastolică ventriculară stângă, exprimată prin raportul subunitar E/A, este mai frecventă la un indice intimă-medie mai mare.

O altă parte a studiului a constituit-o analiza prezenței plăcilor aterosclerotice la lotul studiat în relație cu factorii de risc. Localizarea cea mai frecventă a plăcilor carotidiene s-a constatat a fi la nivelul bifurcației, fapt explicabil prin fenomenele hemodinamice locale (turbulența fluxului la bifurcație). Se remarcă o frecvență semnificativ mai mare a plăcilor carotidiene

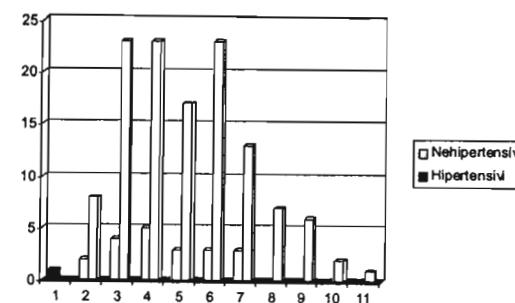


Fig. 3. Prevalența hipertensiunii arteriale la diferite valori ale grosimii intimă-medie

F. Mitu et al.

TABELUL I

Relația dintre condiția clinică, factorii de risc cardiovascular și complexul intimă-medie

Condiția clinică	CIM < 0,8	CIM ≥ 0,8	p
Fumat	27 (69%)	33 (80%)	NS
Diabet zaharat	9 (6,2%)	35 (24,3%)	NS
Boala coronariană	15 (10,4%)	42 (29,1%)	NS
Infarct miocardic	5 (3,4%)	17 (11,8%)	NS
AVC	2 (1,3%)	17 (11,8%)	NS
Boala arterială periferică	7 (4,8%)	34 (23,6%)	0,01
C	29,6 ± 5,0	30,3 ± 5,2	NS
Colesterol (mg%)	2,09 ± 0,65	2,32 ± 0,65	0,05
Trigliceride (mg%)	1,57 ± 0,89	1,59 ± 0,98	NS

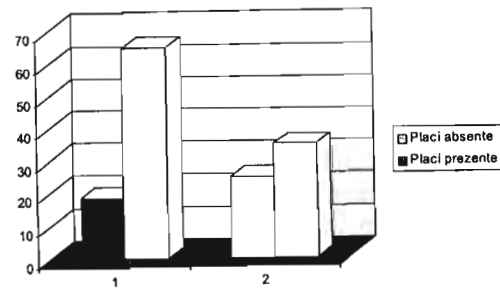


Fig. 4. Distribuția plăcilor carotidiene la cele două sexe

la bărbați comparativ cu femeile (fig. 4). De asemenea, pacienții cu evidență ecografică de plăci carotidiene au o vârstă me-

die mai mare: 61,7 ± 8,6 ani vs 56,25 ± 8,5 ani (p=0,001).

Prezența plăcilor carotidiene nu este corelată statistic, în acest studiu, cu alți factori de risc precum fumatul, hipercolesterolemia, diabetul zaharat sau cu alte condiții clinice ca boala cardiacă ischemică, infarctul miocardic, atacul cerebral sau boala periferică, deși prevalența acestor factori este mai mare la grupul cu prezența plăcilor aterosclerotice (tab. III).

Date din literatură arată semnificația prognostică a complexului intimă-medie și a plăcilor aterosclerotice carotidiene în pre-

TABELUL II

Relația dintre markerii de hipertrofie ventriculară stângă și complexul intimă-medie

Parametru ecocardiografic	CIM < 1,0	CIM ≥ 1,0	p
Grosimea septului interventricular (mm)	12,1 ± 2,3	13,2 ± 3,0	0,05
Grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng (mm)	12,0 ± 1,7	14,0 ± 5,4	0,01
Masa ventriculară stângă (g)	282,3 ± 68,5	323,3 ± 94,4	0,03
Indicele de masă ventriculară stângă	149,8 ± 33,6	162,0 ± 45,8	NS
Raportul E/A	0,99 ± 0,39	0,71 ± 0,24	0,001

TABELUL III

Prevalența factorilor de risc și a unor condiții clinice în relație cu prezența plăcilor carotidiene

Condiția clinică	Plăci prezente	Plăci absente	p
Hipertensiunea arterială	86 (59,7%)	37 (25,7%)	NS
Fumatul	40 (27,8%)	13 (9,0%)	NS
Diabetul zaharat	33 (22,9%)	11 (7,6%)	NS
Cardiopatia ischemică	39 (27,1%)	18 (12,5%)	NS
Infarctul miocardic	15 (10,4%)	7 (4,9%)	NS
Atacul cerebral	15 (10,4%)	4 (2,8%)	NS
Boala periferică aterosclerotică	31 (21,5%)	10 (6,9%)	NS
Colesterolul seric (mg%)	2,16 ± 0,49	2,15 ± 0,46	NS

venția primară și secundară. Creșterea grosimii intimă-medie sau prezența plăcilor este corelată cu prezența, numărul, intensitatea și durata factorilor de risc ai aterosclerozei și se asociază cu disfuncția endotelială (3,4).

Studiul Framingham a arătat o relație strânsă între creșterea grosimii CIM și scorul de risc (5). Alte date recente au demonstrat legătura dintre creșterea CIM și prezența stenozelor coronariene, CIM putând fi folosit ca și marker al aterosclerozei multifocale. La pacienți cu suspiciune de boală coronariană la care testul de efort nu a fost concludent, un CIM crescut sau prezența plăcii carotidiene crește cu peste 50% probabilitatea existenței unei stenoze coronariene (6,7).

CIM este un predictor independent puternic de evenimente cerebro și cardiovasculare ulterioare (infarct miocardic, accident vascular cerebral). CIM crescut dublează riscul de evenimente coronariene acute, prezența plăcii carotidiene crește riscul de patru ori, iar evidențierea unei stenoze carotidiene semnificative hemodinamic crește de șase ori acest risc (8,9,10,11).

CONCLUZII

Grosimea intimă-medie și prezența plăcilor carotidiene sunt markeri deosebit de utili în evaluarea încărcăturii aterosclerotice la pacienții cu risc cardiovascular. Îngroșarea endoteliului carotidian, evidențiată prin creșterea complexului intimă-medie, apare precoce în evoluția bolii aterosclerotice, fiind asociată cu factori de risc precum înaintarea în vârstă, sexul masculin, hipertensiunea arterială, precum și cu prezența bolii arteriale periferice. Grosimea intimă-medie se corelează direct cu markerii ecocardiografici de hipertrofie ventriculară stângă și cu disfuncția diastolică. Plăcile aterosclerotice sunt mai frecvent întâlnite la pacienți mai vârstnici și la sexul masculin.

Ultrasonografia carotidiană reprezintă un o metodă accesibilă, fiabilă și cost-eficientă în stratificarea riscului cardiovascular, alături de factorii de risc clasici, ce permite evidențierea bolii aterosclerotice asimptomatice la persoane cu risc aterosclerotic crescut sau moderat.

BIBLIOGRAFIE

- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-2494.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1-75.
- Corrado E, Muratori I, Tantillo R et al. Relationship between endothelial dysfunction, intima media thickness and cardiovascular risk factors in asymptomatic subjects. *Int Angiol* 2005; 24: 52-58.
- Novo S, Pernice C, Barbagallo CM, Tantillo R, Caruso R, Longo B. Influence of risk factors and aging on asymptomatic carotid lesions. In: Nicolaides AN, Novo S editors. *Advances in Vascular Pathology*. Amsterdam: Elsevier Science, Excerpta Medica, 1997, 33-44.
- Touboul PJ, Vicaute E, Labreuche J et al. and PARC Study Participating Physicians. Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: the Paroi Artérielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) study. *Atherosclerosis* 2007; 192: 363-369.
- Kablak-Ziemicka A. Relationship between carotid intima-media thickness, atherosclerosis risk factors and angiography findings in patients with coronary artery disease. *Acta Cardiol* 2002; 57: 40-41.

7. Kanwar M, Rosman HS et al. Usefulness of carotid ultrasound to improve the ability of stress testing to predict coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1196-2000.
8. Chambless LE. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 478-487.
9. Bots ML. Tissue plasminogen activator and risk of myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-1437.
10. O'Leary DH. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
11. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M et al. for the Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group (Novo S et al.). Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischemic events: results from the ACSRS Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 275-284.

NOUȚĂȚI

PRELUNGIREA TRATAMENTULUI CU INTERFERON PEGYLAT ȘI RIBAVIRINĂ LA 72 SĂPTĂMĂNI LA PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ C GENOTIP 1 CU RĂSPUNS ÎNTĂRZIAT

Tratamentul recomandat la pacienții cu hepatită cronică virală C genotip 1 constă în administrarea de interferon pegylat și ribavirină timp de 48 săptămâni, fapt ce permite obținerea unui răspuns viral susținut (RVS) la 45% dintre pacienți. Șansele de eradicare VHC depind de rapiditatea eliminării virusului. RVS este de 90% în caz de răspuns virusologic rapid (ARN-VHC nedetectabil la 4 săptămâni de tratament), 70% în caz de răspuns virusologic precoce (ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de tratament) și sub 3% la cei care nu prezintă răspuns virusologic (scăderea viremiei sub 2 log după 12 săptămâni de tratament). RVS este slab la 48 săptămâni de tratament la pacienții cu răspuns virusologic precoce parțial (scăderea viremiei cu peste 2 log după 12 săptămâni de tratament, dar ARN-VHC detectabil la 12 săptămâni). Studiul evaluează eficacitatea și toleranța tratamentului cu interferon pegylat alfa-2b 1.5 μg/kgc/ săptămână și ribavirină 800-1400 mg/zi la 48 săptămâni, respectiv la 72 săptămâni la pacienții cu HCV genotip 1 și răspuns virusologic precoce parțial și ARN VHC nedetectabil la 24 săptămâni de tratament. În acest studiu randomizat au fost incluși 31% din pacienții cu răspuns întârziat, considerați „difil de tratat”: IMC > 30 kg/m², fibroză F3-F4, rasă afro-americană, viremie înaltă. Rata de răspuns virusologic a fost similară pentru cele două grupuri studiate și anume de 50%. RVS a fost semnificativ mai bun la pacienții tratați 72 săptămâni (38%), comparativ cu cei tratați 24 săptămâni (18%). Acest fapt se explică printr-o rată a recăderii mai scăzute la grupul 72 săptămâni (20%) comparativ cu grupul 24 săptămâni (59%). RVS a fost mai bun la caucazieni (56% vs 23%) comparativ cu populația afro-americană (21% vs 12%). Toleranța, exprimată prin diminuarea dozelor și oprirea precoce a tratamentului, fost aproximativ similară între cele două grupuri. Acest studiu indică faptul că prelungirea tratamentului antiviral la 72 săptămâni crește semnificativ RVS prin diminuarea recăderii bolii (Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1 infected slow responders. *Hepatology* 2008; 46: 1688-1694).

Oana Ionașcu

EVALUAREA STĂRII DE NUTRIȚIE LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ RENALĂ CRONICĂ TERMINALĂ TRATAȚI PRIN HEMODIALIZĂ

L. Segall^{1,2,3}, A. Covic^{1,2,3}, Nicoleta Mardare^{1,3}, S. Ungureanu³, Simona Marian¹, Mihaela Busuioc¹, I. Nistor¹, Roxana Enache¹, G. Veisa^{1,2}, Maria Covic^{1,2,3}

Spitalul Clinic "Dr. C. I. Parhon" Iași

1 Clinica a IV-a Medicală-Nefrologie

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

2 Disciplina Clinica a IV-a Medicală-Nefrologie

3 Centrul de Dializă "Fresenius Nephrocare" Iași

NUTRITIONAL STATUS EVALUATION IN MAINTENANCE HEMODIALYSIS PATIENTS (Abstract): Protein-calorie malnutrition is a common complication and an important predictive factor for mortality in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis. Therefore, nutritional status needs to be regularly assessed in these patients by using several methods. If malnutrition is diagnosed, its causes should be thoroughly searched for and properly treated. **Material and method:** This cross-section study aimed at evaluating the nutritional status and the possible risk factors for malnutrition in 149 (82 men) hemodialysis patients by anthropometry, biochemical tests and bioelectrical impedance analysis (BIA). The patients' height (H), post-dialysis body weight (BW), mid-arm circumference (MAC), tricipital skin-fold thickness (TST) were measured and a 3-category subjective global assessment (SGA) was performed. Body mass index (BMI), mid-arm muscle circumference (MAMC), corrected mid-arm muscle area (cMAMA) and anthropometry-estimated percent body muscle mass (%AMM) were calculated from the above measurements by using specific equations. Biochemical tests included protein equivalent of nitrogen appearance (nPNA), and predialysis serum albumin, creatinine, total cholesterol, bicarbonate, and hemoglobin (Hb) levels. We used BIA to estimate body composition – i.e. percent body fat (%BBF), fat-free mass (%FFM), body cell mass (%BCM), extracellular mass (%ECM), muscle mass (%BMM) – and the phase angle (PhA). T-test was used to make comparisons and Pearson coefficient to analyze the correlations. $P < 0.05$ was considered statistically significant. **Results:** The male patients had a higher mean muscle mass – as estimated by serum creatinine (9.8 vs 8.3 mg/dl; $P < 0.0001$) and by %BMM (41.7% vs 34.7%) – and a lower fat mass – as estimated by TST (0.95 cm vs 1.2 cm; $P = 0.016$) and by %FAT (16.7% vs 31.3%; $P < 0.0001$) than the female patients. Age was found to be positively correlated with BMI ($P = 0.001$), but inversely correlated with %BCM ($P = 0.013$) and with %AMM ($P = 0.003$). Patients with diabetes had lower %BCM than those without diabetes (32.9 vs 35.9%; $P = 0.041$). The presence of heart failure was associated with significantly reduced MAMC (22.0 vs 23.6 cm²; $P = 0.045$), %AMM (28.5 vs 32.1; $P = 0.021$), %BCM (33.0 vs 36.1%; $P = 0.034$), BMM/H² (8.6 vs 9.4 kg/m²; $P = 0.013$), nPNA (1.17 vs 1.34 g/kg-d; $P = 0.047$), serum albumin (39.7 vs 42.4 g/l; $P = 0.010$), serum creatinine (8.1 vs 9.4 mg/dl; $P = 0.008$) and Hb (10.5 vs 11.2 g/dl; $P = 0.017$). The serum Hb level was positively correlated with BMI ($P = 0.005$), BMM/H² ($P = 0.009$), serum albumin ($P = 0.002$) and serum creatinine ($P = 0.011$). Also, patients with category B-SGA were older (63.7 vs 50.1 y.o.; $P < 0.0001$) and had more heart failure (42% vs 13%; $P = 0.013$) than those with category A-SGA. In hemodialysis patients, advancing age,

diabetes, heart failure and decreasing Hb levels are associated with worse nutritional status, as estimated by anthropometry, biochemical markers and BIA. Whether treatment of comorbidities such as heart disease and anemia may improve nutritional status in these patients is an important issue that deserves further research. **Key words:** END-STAGE RENAL DISEASE, HAEMODIALYSIS, NUTRITIONAL STATUS, BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS

Malnutriția proteino-calorică este o complicație frecventă și importantă la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC). Ea are mecanisme etiopatogenice multiple, complexe; sunt implicate, pe de o parte, carențele nutritive secundare anorexiei și tulburărilor digestive uremice și, pe de altă parte, tulburările metabolice induse de uremie și de dializă. Numeroși cercetători au demonstrat că, atât la pacienții tratați prin hemodializă (HD), cât și la cei tratați prin dializă peritoneală (DP), un aport alimentar insuficient, precum și prezența unor markeri clinici și biochimici de malnutriție proteică ori calorică, se asociază cu o morbiditate și o mortalitate crescute (1,2,3,4,5,6,7). În consecință, la acești pacienți este necesar să se facă o evaluare periodică a stării de nutriție, atât în stadiile predialitice ale IRC, cât și în stadiul dialitic, având ca scop depistarea cât mai precoce a malnutriției și a cauzelor sale, pentru a se trata și pentru a se preveni agravarea și complicațiile acesteia. Societățile de nefrologie și dializă americane (8) și europene (9), precum și alte societăți naționale, au elaborat ghiduri de practică referitoare la strategia și la mijloacele de evaluare a stării de nutriție la pacienții cu IRC. Aceste ghiduri recomandă folosirea simultană a mai multor metode – clinice, antropometrice, biochimice și biofizice, – având în vedere că nu există o metodă ideală unică pentru diagnosticul malnutriției.

În țara noastră starea de nutriție la bolnavii dializați cronic a fost puțin investigată până în prezent. În studiul de față ne-am propus să evaluăm starea de nutriție și fac-

torii de risc pentru malnutriție la acești pacienți. În premieră națională, am utilizat analiza bioimpedanței electrice (BIA) pentru determinarea compoziției corporale la subiecții uremici.

MATERIAL ȘI METODE

Pacienți:

Lotul studiat a fost format din 149 pacienți (82 bărbați) cu IRC terminală, tratați prin HD iterativă în Centrul de dializă „Fresenius Nephrocare” din Iași. Pacienții au fost incluși în studiu după obținerea consimțământului informat din partea acestora (exprimat verbal). Datele demografice (sexul, vârsta, data intrării în programul de dializă), comorbiditățile (diabet zaharat, insuficiență cardiacă), precum și parametrii dializei (număr de ore/săptămână și clearance-ul normalizat echilibrat al ureei, eKt/V) au fost obținute din dosarele medicale ale pacienților.

Măsurători clinice și antropometrice:

Masa corporală (G) a fost măsurată la sfârșitul unei ședințe de HD („greutatea uscată”). **Indicele masei corporale (IMC)** a fost calculat prin raportul greutate (kg) / talie² (m²). **Pliul cutanat tricipital (PCT)** a fost măsurat la nivelul brațului fără fistulă arterio-venoasă, la jumătatea distanței dintre acromion și olecran, cu ajutorul unui compas special, rezultatul fiind exprimat în centimetri (cm). **Circumferința brațului (CB)** a fost măsurată cu panglica centimetrică, în același loc ca și PCT. **Circumferința musculară a brațului** a fost calculată după formula (10):

$$\text{CMB (cm)} = \text{CB} - \pi \times \text{PCT}$$

Aria suprafeței musculare a brațului (AMB) a fost calculată după formula:

$$\text{AMB} = \text{CMB}^2 / 4 \pi$$

Corecția ariei musculare a brațului în funcție de sex (AMBc) a fost făcută după formulele (10):

$$\bullet \text{ La bărbați: } \text{AMBc} = \text{AMB} - 10$$

$$\bullet \text{ La femei: } \text{AMBc} = \text{AMB} - 6,5$$

Masa musculară totală (kg) estimată prin antropometrie (MMA) a fost calculată prin formula (10):

$$\text{MMA} = \text{T (cm)} \times (0,0264 + 0,0029 \text{ AMBc})$$

Masa grasă (kg) estimată antropometric (MGA) a fost calculată prin formula (11):

$$\text{MGA} = 4,019 + 0,89 \text{ PCT}$$

Evaluarea subiectivă globală (ESG) a fost realizată pe baza anamnezei și a examenului fizic, după metoda descrisă de Detsky et al. (12), rezultatele fiind notate într-o fișă specială. În final, pacienții examinați au fost clasificați în trei categorii („nota ESG”), astfel: A (nutriție bună), B (malnutriție moderată) și C (malnutriție severă).

Măsurători biochimice:

Au fost măsurate concentrațiile serice predialitice pentru **uree**, **creatinină**, **albumină**, **colesterol total**, **hemoglobină (Hb)** și **bicarbonat (rezerva alcalină, RA)**.

Echivalentul proteic al azotului aparent, normalizat pentru masa corporală („normalized equivalent of protein nitrogen appearance”, nPNA) a fost calculat prin formula (13):

$$\text{nPNA (g/kg zi)} = 0,22 + \frac{(0,036 \times \text{ID} \Delta \text{BUN} \times 24)}{\text{interval ID (ore)}}$$

în care ID ΔBUN = creșterea interdialitică a azotului ureic sangvin („blood urea nitrogen”) = azotul ureic predialitic minus azotul ureic de la sfârșitul dializei precedente, exprimat în mg/dl. (Azotul ureic (mg/dl) = ureea (mg/dl) $\times$ 0,47). La pacienții cu diureză reziduală a fost luată în calcul și excreția urinară de azot ureic.

În acest caz, în partea dreaptă a ecuației de mai sus s-a adăugat termenul (13):

$$\frac{\text{Azot ureic urinar (g)} \times 150}{\text{Interval ID (h)} \times \text{greutatea (kg)}}$$

în care „azotul ureic urinar” semnifică întreaga cantitate de azot ureic excretată în intervalul interdialitic (ID).

Analiza bioimpedanței electrice (BIA):

Atât măsurătorile antropometrice, cât și BIA au fost făcute în primele 30 minute după sfârșitul ședinței de HD. Folosind dispozitivul **BIA-101A®**, **RJL Systems** au fost măsurate direct rezistența (R) și reactanța (Xc) organismului la un curent electric cu frecvență unică (50 Hz). Rezultatele au fost prelucrate cu ajutorul programului pentru computer **Cyprus®**, determinându-se astfel compoziția corporală – respectiv, **masa grasă (MGB)**, **masa „slabă” (MS)**, **masa celulară (MC)**, **masa extracelulară (MEC)**, – precum și **unghiul de fază (PhA)**. **Masa musculară totală estimată prin BIA (MMB)** a fost calculată prin formula (14):

$$\text{MMB (kg)} = (\text{Talie}^2 / \text{R} \times 0,401) + (\text{vârsta} \times -0,071) + 5,102 (+ 3,825 \text{ la bărbați})$$

Statistică:

Analiza statistică a rezultatelor a fost realizată cu ajutorul programului **SPSS-15** pentru **Windows**. Comparațiile s-au făcut prin testul T-student și prin procedeul **crosstabs**, iar corelațiile au fost analizate utilizând coeficientul de corelație Pearson. Valorile $P < 0,05$ au fost considerate semnificative statistic.

REZULTATE

Caracteristicile lotului de pacienți sunt prezentate în tabelul I.

Analiza statistică a relațiilor dintre factorii demografici (vârsta, sexul, vechimea în HD), doza de dializă (eKt/V) și comorbidități (diabetul zaharat, insuficiența cardiacă, anemia, acidoza metabolică), pe de o parte, și markerii stării de nutriție (antro-

TABELUL I
Caracteristicile lotului de pacienți

Date generale	Media $\pm$ deviația standard
Sexul (bărbați)	82 (55%)
Vârsta (ani)	53,9 $\pm$ 13,7
Vechimea în HD (luni)	76 $\pm$ 54
Diabet zaharat (%)	15,1
Insuficiență cardiacă (%)	16,7
Număr ore HD / săptămână eKt/V	14,2 $\pm$ 1,8 1,51 $\pm$ 0,25
Date antropometrice	
IMC (kg/m ²)	22,8 $\pm$ 8,1
CB (cm)	26,7 $\pm$ 4,0
PCT (cm)	1,1 $\pm$ 0,6
CMB (cm)	23,1 $\pm$ 4,0
AMBc (cm ²)	35,73 $\pm$ 13,69
MMA (%)	31,55 $\pm$ 6,74
MGA (%)	20,29 $\pm$ 8,23
ESG	A 73%, B 27%, C 0
Date biochimice	
nPNA (g/kg · zi)	1,22 $\pm$ 0,46
Albumina (g/l)	41,9 $\pm$ 4,6
Creatinina (mg/dl)	9,2 $\pm$ 2,1
RA (mEq/l)	22,0 $\pm$ 2,8
Colesterol total (mg/dl)	182,0 $\pm$ 47,2
Hb (g/dl)	11,1 $\pm$ 1,6
Date BIA	
MGB (%)	23,4 $\pm$ 11,5
MS (%)	76,6 $\pm$ 11,5
MC (%)	35,4 $\pm$ 6,3
MEC (%)	41,2 $\pm$ 6,7
MMB (%)	38,58 $\pm$ 9,62
PhA (grade)	6,73 $\pm$ 4,84

Date generale: HD = hemodializă. eKt/V = clearance-ul ureei (K, în ml/min) înmulțit cu durata ședinței de dializă (t, min) și împărțit la volumul de distribuție al ureei (V, în ml). **Date antropometrice:** IMC = indicele masei corporale. CB = circumferința brațului. PCT = pliul cutanat tricipital. CMB = circumferința musculară a brațului. AMBc = aria musculară a brațului, corectată pentru sex. MMA (%) = masa musculară totală estimată prin antropometrie (procent din masa corporală totală). MGA = masa grasă totală estimată prin antropometrie. ESG = evaluarea subiectivă globală. **Date BIA:** MGB = masa grasă. MS = masa „slabă”. MC = masa celulară. MEC = masa extracelulară. MMB = masa musculară totală estimată prin BIA. PhA = unghiul de fază.

pometrice, biochimice și BIA), pe de altă parte, a condus la următoarele rezultate:

La bărbați s-a constatat o masă musculară mai mare – estimată prin creatininemie (9,8 vs 8,3 mg/dl; $P < 0,0001$) și prin %MMB (41,7% vs 34,7%) – și o masă grasă mai mică – estimată prin %MGA (17,5% vs 23,7%; $P = 0,012$) și prin %MGB (16,7%

vs 31,3%; $P < 0,0001$) – decât la femei.

Vârsta s-a corelat pozitiv cu IMC ($P = 0,001$) și negativ cu %MC ($P = 0,013$) și cu %MMA ($P = 0,003$). La pacienții cu vârsta ≥ 55 ani s-au observat mai frecvent ESG-B ($P < 0,0001$), creatinina < 10 mg/dl ($P = 0,025$), MC $< 45\%$ din MS ($P < 0,0001$) și PhA $< 6^\circ$ ($P < 0,0001$) decât la cei cu

vârsta < 55 ani.

Pacienții cu diabet zaharat au avut o %MC semnificativ mai mică decât cei fără diabet (32,9 vs 35,9% ; $P = 0,041$).

Prezența insuficienței cardiace s-a asociat cu valori semnificativ mai mici ale CMB (22,0 vs 23,6 cm² ; $P = 0,045$), %MMA (28,5 vs 32,1 ; $P = 0,021$), %MC (33,0 vs 36,1% ; $P = 0,034$), MMB/T² (8,6 vs 9,4 kg/m² ; $P = 0,013$), nPNA (1,17 vs 1,34 g/kg-d ; $P = 0,047$), albuminemiei (39,7 vs 42,4 g/l ; $P = 0,010$), creatininemiei (8,1 vs 9,4 mg/dl ; $P = 0,008$) și Hb (10,5 vs 11,2 g/dl ; $P = 0,017$), precum și cu o proporție mai mare de cazuri cu PhA $< 6^\circ$ ($P = 0,005$).

Nivelul Hb s-a corelat pozitiv cu IMC ($P = 0,005$), MMB/T² ($P = 0,009$), albuminemia ($P = 0,002$) și creatininemia ($P = 0,011$).

La bărbați, o MMB/T² < 10 kg/m² a fost observată la 79% din cazurile cu aci-

doză metabolică (RA < 22 mEq/l), față de numai 57% din cazurile fără acidoză (RA ≥ 22 mEq/l) ($P = 0,04$).

Pacienții cu ESG-B au fost mai în vârstă (63,7 vs 50,1 ani ; $P < 0,0001$) și au prezentat mai frecvent insuficiență cardiacă (42% vs 13% ; $P = 0,013$) decât cei cu ESG-A. De asemenea, pacienții cu vechime < 2 ani în HD au avut ESG-B într-o proporție mai mare decât cei cu vechime ≥ 2 ani (50% vs 23% ; $P = 0,005$).

Doza de dializă (eKt/V) s-a corelat pozitiv cu nPNA ($P < 0,0001$).

DISCUȚII

Malnutriția proteino-calorică este o complicație frecventă și importantă la pacienții cu IRC. De aceea, evaluarea periodică a stării de nutriție, în scopul depistării, prevenirii și tratamentului malnutriției repre-

TABELUL II
Caracteristicile clinice ale pacienților HD

Recomandările ghidurilor americane (K/DOQI) și europene (EBPG) și valorile medii raportate de studiile Euro-DOPPS, HEMO, Centrul de dializă „C. Davilla”, în comparație cu rezultatele studiului nostru

Parametrul	K/DOQI (8,15,16)	EBPG (9, 17)	Euro-DOPPS (n=3.039) (18, 19)	HEMO ^a (n=1.845) (20)	București (n=35) (21)	Iași (n=149)
IMC (kg/m ²)	–	>23	23,8	25,5	23,4	22,8
ESG	A ^b	–	81,1%A	–	76% A	73% A
nPNA (g/kg-zi)	$\geq 1,2^c$	$>1,0$	1,09	1,03	–	1,22
Albumina (g/l)	$\geq 40^d$	$>40^d$	39,2	36,0	38,0	41,9
Creatinina (mg/dl)	≥ 10	–	9,3	10,3	9,8	9,2
Colesterolul (mg/dl)	$\geq 150-180$ <200	N ^e	182,0	172,7	179,7	182,0
Hb (g/dl)	$\geq 11 < 12$	≥ 11	11,0	–	–	11,1
RA (mEq/l)	≥ 22	≥ 22	–	–	–	22,0
eKt/V	$\geq 1,2$	$\geq 1,2$	1,25	1,43	1,46	1,51

^aCaracteristicile inițiale ale lotului de pacienți

^bScor $\geq 6-7$ în sistemul de clasificare cu 7 categorii

^cAportul proteic alimentar

^dDeterminată prin metoda cu verde de bromcrezol

^ePeste valoarea minimă normală a laboratorului respectiv

zintă obiective esențiale la pacienții dializați.

Subiecții noștri au avut o vârstă medie relativ tânără (54 ani) și puține comorbidități importante. Ei au primit o dializă adecvată (o medie de 14 ore de HD pe săptămână și un eKt/V mediu de 1,5), iar complicațiile uremiei, precum anemia (Hb medie = 11,1 g/dl) și acidoza metabolică (RA medie = 22,0 mEq/l), au fost bine controlate, conform recomandărilor internaționale (8,9,15,16,17). Probabil că aceste caracteristici explică, cel puțin în parte, starea de nutriție în general bună a pacienților. Am putut observa că, la majoritatea pacienților, indicatorii clinici și biochimici ai stării de nutriție s-au situat peste valorile optime recomandate de societățile internaționale (8,9) și la niveluri comparabile cu cele raportate la pacienții HD din țările Europei Occidentale (18,19), din SUA (20) și de la Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr. C. Davilla” din București (21) (tab. II).

Analiza corelațiilor dintre factorii demografici, doza de dializă și comorbidități, pe de o parte, și markerii stării de nutriție, pe de altă parte, a arătat că vârsta înaintată, insuficiența cardiacă și anemia sunt factorii de risc cei mai importanți pentru malnutriție. Diabetul zaharat, eKt/V redus și acidoza metabolică s-au asociat, de asemenea, cu unii indicatori de nutriție deficitară.

Vârsta avansată se însoțește, în general, cu o rată mai mare a malnutriției, date fiind dificultatea procurării și preparării hranei, anorexia, frecvența mai mare a afecțiunilor intercurrente, reducerea mobilității și a funcțiilor cognitive (22). Insuficiența cardiacă se asociază cu un „sindrom de malnutriție-inflamație-ateroscleroză” („MIA” sau „MIS”), prin mecanisme complexe, insuficient lămurite (23); de asemenea, mal-

nutriția poate contribui la alterarea funcției sistolice și diastolice miocardice (24). O anemie refractară la tratamentul cu eritropoietină poate fi secundară sindromului „MIA”, dar se asociază și cu scăderea apetitului alimentar (25). Rolul acidozei metabolice în malnutriție este binecunoscut: acidoza provoacă degradarea ireversibilă a aminoacizilor ramificați, prin stimularea activității dehidrogenazei specifice (BCKAD) și stimulează sistemul proteolitic citosolic ATP-ubiquitin-dependent (26). Diabetul zaharat și dializa inadecvată au fost, de asemenea, identificați ca factori de risc pentru malnutriție (27).

Limitele studiului nostru au fost: 1) includerea unor pacienți prevalenți și nu incidenți în HD (ceea ce ar fi eliminat ca variabilă vechimea în dializă); 2) absența unei metode de referință de evaluare a compoziției corporale (de pildă, DEXA); 3) absența includerii în studiu a unui marker de inflamație, precum CRP, care ar fi permis investigarea unor corelații interesante dintre malnutriție și inflamație.

CONCLUZII

Marea majoritate a pacienților din centrul nostru de HD sunt relativ tineri, cu puține comorbidități, prezintă o stare de nutriție bună, primesc o doză de dializă adecvată, iar anemia și acidoza metabolică sunt bine controlate.

Vârsta înaintată, anemia și prezența insuficienței cardiace au fost identificați ca factorii de risc cei mai importanți ai malnutriției proteino-calorice.

Sunt necesare studii intervenționale care să stabilească în ce măsură tratarea afecțiunilor cardiace și a anemiei poate ameliora starea de nutriție la pacienții HD.

BIBLIOGRAFIE

1. Acchiardo SR, Moore LW, Latour PA. Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1983; 24 (suppl 16): 199-203.
2. Lowrie EG, Lew LN: Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458-482.
3. Lowrie EG, Lew NL, Huang WH. Race and diabetes as death risk predictors in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1992; 38: S22-31.
4. Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ et al. Canadian hemodialysis morbidity study. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 214-234.
5. Owen WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentrations as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001-1006.
6. Combe C, Chauveau P, Laville M et al. Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1,610 french patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (1) suppl 2: S81-S88.
7. *** Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group: Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 198-207.
8. *** Dialysis Outcomes Quality Initiative Guidelines. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (Suppl 2): S1-S140.
9. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl 2): ii45-87.
10. *** Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. *Carences nutritionnelles. Étiologies et dépistage*. Paris: INSERM, Collection Expertise Collective, 1999.
11. Parizkova J, Buzkova P. Relationship between skinfold thickness measured by Harpenden caliper and densitometric analysis of total body fat in men. *Hum Biol* 1971; 43: 16-21.
12. Baker JP, Detsky AS, Wesson DE et al. Nutritional assessment: a comparison of clinical judgment and objective measurements. *N Engl J Med* 1982; 306 (16): 969-972.
13. Jindal, KK, Goldstein, MB. Urea kinetic modeling in chronic hemodialysis: Benefits, problems, and practical solutions. *Semin Dial* 1988; 1: 82.
14. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, et al. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* 2000; 89: 465-471.
15. *** NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (1 Suppl 1): S7-S64.
16. *** National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease, Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (Suppl 1): S182-S235.
17. *** European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section II. Haemodialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 7): 16-31.
18. Hecking E, Bragg-Gresham JL, Rayner HC et al. Haemodialysis prescription, adherence and nutritional indicators in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (1): 100-107.
19. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (1): 121-132.
20. Ng YH, Meyer KB, Kusek JW et al. Hemodialysis timing, survival, and cardiovascular outcomes in the Hemodialysis (HEMO) Study. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (4): 614-624.
21. Gârneață L, Stancu S, Stănescu D, Ioniță A, Mircescu G. Dinamica stării de nutriție a bolnavilor hemodializați cronic - 10 ani de urmărire. *Nefrologia* 2007; 11 (30): 85-86.
22. Wolfson M. Nutrition in elderly dialysis patients. *Semin Dial* 2002; 15 (2): 113-115.

23. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome — the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 11): 28-31.
24. Trovato GM, Iannetti E, Catalano D, Squatrito R, Vitale M, Zuccalà G. Heart failure and nutritional status in hemodialysis. *Recenti Prog Med* 2001; 92 (11): 655-659.
25. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (2): 299-307.
26. Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD. Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Semin Dial* 2004; 17 (6): 455-465.
27. Aparicio M, Cano N, Chauveau P et al. Nutritional status of hemodialysis patients: A French national cooperative study. French Study Group for Nutrition in Hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1679-1686.

NOUTĂȚI

INHIBAREA APĂRĂRII ANTIBACTERIENE PULMONARE DE CĂTRE INTERFERON ÎN PERIOADA DE VINDECARE A INFECȚIEI CU VIRUS INFLUENZA

Infecția bacteriană secundară poate însoți secundar infecția virală dar mecanismul responsabil de aceasta asociere infecție bacteriană – infecție virală la nivel pulmonar este încă insuficient cunoscut. Sun și Metzger (2008) au aratat că, la șoarece, interferonul γ (IFN γ) pulmonar produs în timpul răspunsului limfocitelor T la infecția cu virus influenza inhibă clearance-ul bacterian pulmonar realizat de macrofagele alveolare. Această supresie a fagocitozei se corelează cu abundența IFN γ și duce la creșterea susceptibilității la infecții pneumococice secundare. Aceasta poate fi prevenită prin neutralizarea IFN γ după infecția cu virus influenza. Inocularea directă de IFN γ poate mima infecția cu virus influenza și poate reduce expresia receptorului MARCO la nivelul macrofagelor alveolare. Deci, IFN γ , facilitând inducția imunității specifice anti-influenza suprimă protecția înăscută împotriva patogenilor bacterieni extracelulari la nivel pulmonar. (Sun K, Metzger DW. Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon γ during recovery from influenza infection. *Nature Medicine* 2008; 14: 558 – 564).

B. Gurzu

DEPENDENȚA LA NICOTINĂ ESTE LEGATĂ DE BIODISPONIBILITATEA LOCALĂ A RECEPTORILOR DOPAMINERGICI

Fehr și colab. au evaluat subiecți fumători (> 15 țigări/zi) și nefumători, cu ajutorul imaginerii PET SCAN (tomografie prin emisie de pozitroni). Contrar ipotezei inițiale avansate de autori, dependența la nicotină nu a implicat o corelație negativă între absența sau disponibilitatea scăzută a receptorilor dopaminergici D2 din striatum ventral, ci, este vorba de o diferență de disponibilitate locală a acestor receptori: mai bună la nivelul striatum ventral și mai redusă la nivelul cingulum anterior și în cortexul temporal inferior. Și absorbția precursorilor dopaminei (marcați cu Fluor 18) s-a dovedit mai crescută la fumători (29%), față de 16% la martorii nefumători. Cunoașterea mecanismelor neurobiologice și neurochimice ale dependenței la nicotină vor permite conturarea unor strategii mult mai eficiente pentru abordarea sevrului nicotinic. (Fehr C. et al. Association of low striatal dopamine D2 receptor availability with nicotine dependence similar to that seen with other drugs of abuse. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 507-514).

Al.D. Ciocință

BOALA CELIACĂ – DIAGNOSTIC ȘI IMPACT AL DIETEI FĂRĂ GLUTEN DIN PERSPECTIVA PACIENTULUI

Ioana Anca¹, Alina Stănescu-Popp¹, Victoria Arama²,
Denisa Duță³, Gabriela Alexe¹, Fl. Colcer¹

IOMC "Alfred Rusescu" București

1 Clinica I Pediatrie

2 Institutul de Boli Infecțioase "V. Balș" București

3 Institutul de Biorresurse Alimentare București

CELIAC DISEASE: DIAGNOSTIC CRITERIA AND IMPACT OF GLUTEN FREE DIET - PATIENTS' PERSPECTIVE (Abstract): Clinical, serological and histological remission in celiac disease is strictly related to long life complete exclusion of gluten from the diet. Because celiac disease is an autoimmune systemic disorder the potential complications include a wide spectrum with two severe long-term morbidities: osteoporosis and malignancy. Gluten free diet, easy to be recommended, is difficult to be followed. This study aimed at evaluating the diagnostic criteria and dietary instruction, quality of life issues, impact of the gluten free diet on the celiac patient. **Material and method:** 250 patients (mean age at diagnosis 18.18 years) on gluten-free diet were asked to fill out a disease specific questionnaire. **Results:** The response rate was 58.4% (mean age at diagnosis 11 years); 7% had no biopsy proven diagnosis (being excluded) and 28.26% had only anti gliadin antibodies tested as serology method; 84.78% had typical digestive symptoms at diagnosis; 28.2% had been followed up after the diagnosis; information about the disease and diet have been provided exclusively by the gastroenterologist in 95.6% of the responders, 45.6% considering the information insufficient. The gluten free products were considered in 73.9% of cases too expensive for the family income, with low availability, lack of variety and unclear labeling; 48.8% reported impaired access to certain activities (social events, traveling) and even having difficulties to be accepted for some jobs. **Conclusions:** There is evidence that an educational program is needed to improve knowledge on the atypical forms of disease, diagnostic criteria and tools. The quality of life would be improved by support groups for patients, improved availability, better prices and food labeling. **Key words:** CELIAC DISEASE, DIAGNOSTIC, GLUTEN-FREE DIET

Disparația simptomatologiei și a leziunilor sistemice din boala celiacă este condiționată de excluderea glutenului din alimentație pe toată durata vieții, până în prezent singurul tratament eficient al bolii. Aceasta asigură copilului cu boala celiacă sănătatea și creșterea optimă și atingerea vârstei adulte fără complicații și fără stigmatele deficiențelor nutriționale cronice. Toate alimentele ce conțin derivate din grâu, secară, orz, trebuie excluse. Tratamentul, ușor de

recomandat este dificil de menținut, în lipsa unei susțineri active, viața pacientului cu boala celiacă fiind o permanentă luptă între dificultatea menținerii dietei și riscul apariției complicațiilor (osteoporoza precoce, malignități digestive) (1,2,3).

Problema menținerii dietei fără gluten este de actualitate pe plan mondial. Glutenul este prezent în majoritatea alimentelor de consum curent. La adolescenți, impactul regimului restrictiv cu alura psihoemoțio-

nală caracteristică acestora pune probleme deosebite. La adult apar limitări importante în desfășurarea anumitor activități cu impact direct asupra calității vieții, mai ales în situația apariției complicațiilor bolii netratate. Studiul nostru a avut ca obiectiv evaluarea impactului bolii, necesitățile individuale și de grup ale persoanelor cu intoleranță la gluten.

MATERIAL ȘI METODĂ

Evaluarea s-a realizat printr-un chestionar ce a vizat elemente generice asupra calității vieții, elemente specifice de testare a cunoștințelor asupra bolii și a complianței la tratament, elemente de apreciere a sistemului de informare a bolnavului cronic.

Chestionarul studiului nostru a fost trimis către 250 de persoane cu diagnostic de intoleranță la gluten cu vârste cuprinse între 2 și 53 de ani (vârsta medie de 18,18 ani).

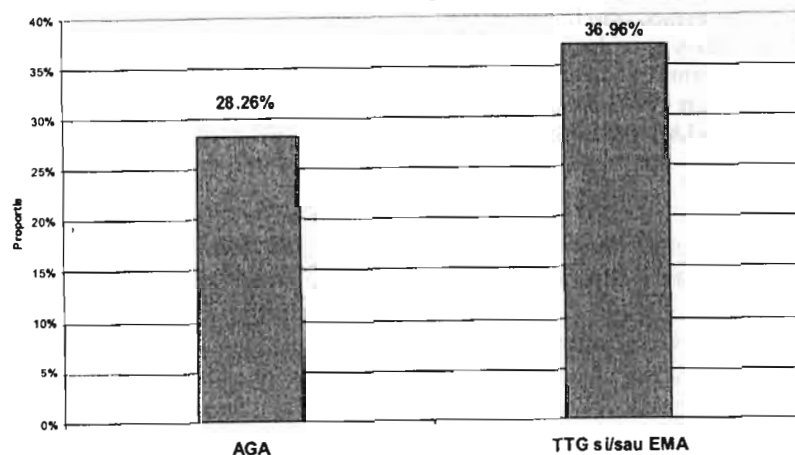
REZULTATE

1. Rata de răspuns a fost de 58,4%, răspunsul la chestionare fiind primit de la 146 de persoane cu vârsta medie la diagnostic de 11 ani (vârsta la diagnostic cu-

prinsă între 6 luni și 45 de ani); proporția mai mare a responsivilor este concentrată în mediul urban (62,2%) și la pacienții cu studii medii și superioare (66,53%).

2. Criteriile de diagnostic respectă complet protocolul în vigoare în 17,39% (serologie și biopsie intestinală). Proporția relativ mare de pacienți care nu au testare serologică poate fi explicată prin folosirea relativ târzie a acestui mijloc de diagnostic în țara noastră (testarea serologiei specifice în România a început în anul 1998). După anul 1998, 7% din bolnavi au primit indicația pentru dieta fără gluten în absența biopsiei intestinale, exclusiv după serologie, protocol considerat incomplet și neacceptat în criteriile curente. În plus, într-un număr de 28,26% din cazuri s-a folosit doar determinarea anticorpilor anti gliadină ca unic tip de testare serologică, metoda fiind considerată ca având specificitate mai mică față de anticorpii anti transglutaminaza tisulară și/sau anticorpii anti endomisium (fig. 1).

3. Formele de boală. În majoritatea cazurilor diagnosticul a fost sugerat de prezența simptomatologiei tipice de boală, formele atipice reprezentând 2,17% - o proporție foarte mică (fig. 2).



Legenda: AGA - anticorpi anti gliadină;
TTG - anticorpi anti transglutaminază tisulară;
EMA - anticorpi anti endomisium

Fig. 1. Proporția anticorpilor în diagnostic

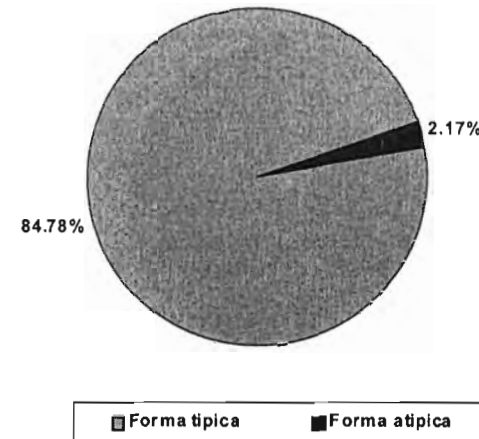


Fig. 2. Repartiția persoanelor în funcție de forma de boală pe baza simptomelor

4. Monitorizarea bolnavilor după diagnostic. 86,72% din pacienți au declarat că au făcut controale după stabilirea diagnosticului cu un număr mediu de 1-4 controale pe an (număr mediu de controale 2,47). Doar 28,2% dintre ei au fost însă monitorizați pe termen lung ceea ce crește riscul scăderii complianței la tratament.

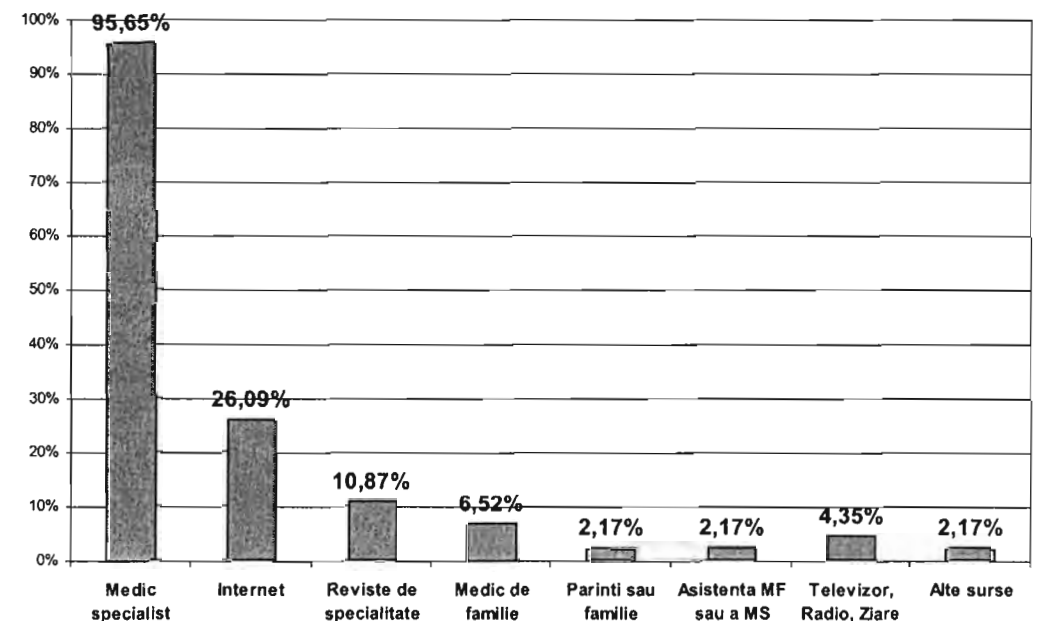


Fig. 3. Surse de informare asupra dietei

5. Informarea și educarea pacientului. Necesitatea adaptării informației medicale către pacient la nivelul său de educație este sugerată de:

- proporția de pacienți (6,52%) care nu pot preciza maniera în care s-a stabilit diagnosticul

- declararea practic a unei surse aproape exclusive de informare (95,65% declară drept sursa de informare asupra dietei și bolii medicul specialist care a stabilit diagnosticul - fig. 3)

- proporția mare de bolnavi care consideră că nu au informații suficiente despre dietă (fig. 4).

6. Tratamentul dietetic. Majoritatea bolnavilor consideră oferta produselor fără gluten la care au acces ca fiind insuficientă (fig. 5). Sursa de informare asupra siguranței produselor pe care le achiziționează este eticheta produselor.

Complianța la tratament este declarativ bună: 76,08% dintre persoane susțin că mențin dieta strictă; acest rezultat trebuie însă interpretat prin prisma proporției mari

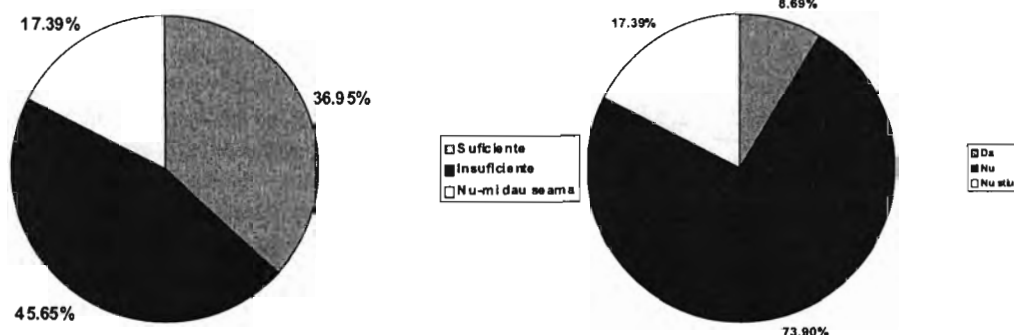


Fig. 4. Credeți că aveți suficiente informații despre dieta fără gluten?

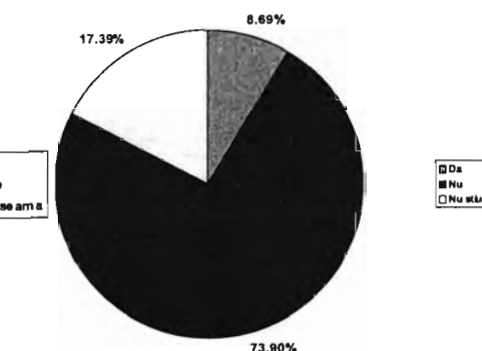


Fig. 5. Produsele fără gluten sunt suficient de variate?

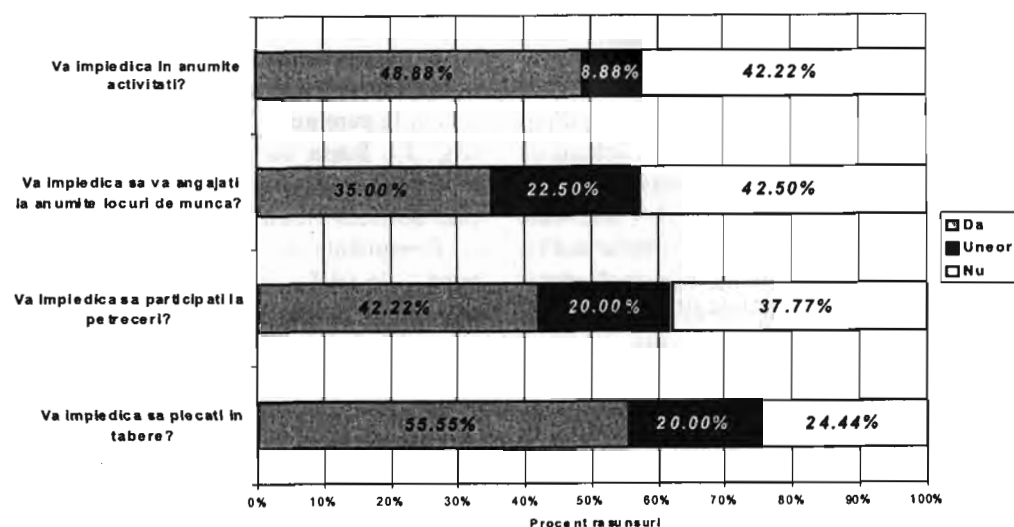


Fig. 6. Impactul bolii celiace asupra calității vieții

a formelor tipice de boală din lotul nostru care prezintă recăderi clinic manifeste la tentativa ingestiei de gluten.

7. Impactul asupra calității vieții este dependent de:

- gradul de informare a pacientului care fiind insuficient creează sentimentul de nesiguranță cu impact negativ asupra integrării sociale, capacității de concentrare și forței de lucru

- limitarea accesului la produsele fără gluten: 71,11% din persoane apreciază prețul acestora ridicat relativ la venitul familiei

- restricționarea accesului la anumite activități (fig. 6).

DISCUȚII

Variabilitatea modalităților de diagnostic la persoanele chestionate sugerează necesitatea diseminării către rețeaua medicală de specialitate a protocoalelor uniforme de diagnostic și urmărire cu atât mai mult cu cât stigmatul acestei afecțiuni se menține pe toată durata vieții. Proportia foarte mică a pacienților cu forme atipice sugerează necesitatea unei mai bune cunoașteri a manifestărilor fruste ale bolii, cu atât mai mult cu cât este cunoscut că acestea sunt responsabile de mai mult de 60% din totalul cazurilor de boală celiacă (prevalența

europeană a bolii este apreciată prin studii populaționale la 1/100)(4). Din datele culese prin acest chestionar reiese că persoanele noncompliance au renunțat la dietă la scurtă vreme după ultimul control. Apreciem lipsa monitorizării bolnavului drept o cauză esențială a renunțării la dietă. La momentul diagnosticului și în perioada dispensarizării medicii au convins familia asupra importanței dietei, dar în prezent pacienții nu știu foarte bine că dieta trebuie menținută toată viața. Unii au primit informații că boala se vindecă după vârsta de 15 - 16 ani. Creșterea rolului asistentelor medicale prin specializarea acestora în dietetică și nutriție ar putea ameliora susținerea acestor bolnavi, corectarea greșelilor dietetice și implicit scăderea frecvenței complicațiilor bolii netratate și a costurilor în sistemul de sănătate pe care acestea le presupun. Atât mediul de proveniență cât și nivelul socio-cultural nu demonstrează o relație evidentă cu atitudinea față de invitația la ancheta noastră, comparativ cu nivelul de cunoaștere despre boala al pacientului și/sau familiei. Pacienții sunt interesați, acum, ca adulți, de boală celiacă cunoscută în antecedentele lor chiar dacă sunt aparent sănătoși; se plâng de lipsa informațiilor despre evoluția pe termen lung sau despre ereditate. Aceste aspecte repre-

zintă argumente pentru necesitatea educării bolnavilor diagnosticați cu boală celiacă pentru: cunoașterea evoluției bolii și a potențialelor complicații ale bolii netratate în concordanță cu rezultatele unor studii similare (5).

Răspunsurile obținute la întrebările care vizau impactul asupra calității vieții și limitarea socială demonstrează atât necesitatea dezvoltării de noi produse cu palatabilitate superioară și cu valoare nutritivă înaltă cât și importanța informației complete și corecte asupra compoziției produselor.

CONCLUZII

1. Din rezultatele studiului nostru se desprinde necesitatea dezvoltării unor programe educaționale care să vizeze rețeaua medicală, persoanele cu intoleranță la gluten și nu în ultimul rând persoanele responsabile din industria alimentară.

2. Organizarea unor grupuri suport pentru pacienți ar putea reprezenta o metodă de susținere a complianței la dietă și la creșterea calității vieții.

3. Dependența strictă a pacientului de informațiile asupra ingredientelor alimentare impune perfecționarea legislației care vizează etichetarea produselor speciale în România și a creerii unui laborator de certificare a siguranței unor astfel de produse.

BIBLIOGRAFIE

1. Maki M, Collin P. Celiac disease. *Lancet* 1997; 349: 1755-1759.
2. Corazza GR, Di Stefano M, Maurino E, Bai JC. Bone in celiac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 453-465.
3. Catassi C, Bearzi I, Holmes GKT. Association of celiac disease and lymphomas and other cancers. *Gastroenterol* 2005; 128: S79-S86.
4. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence and progression of celiac disease? *Gastroenterol* 2005; 128: S47-S51.
5. Zarkadas M, Cranney A, Case S et al. The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey. *J Hum Nutr Diet* 2002; 19: 41-49.

PATOLOGIA DIGESTIVĂ LA PACIENTUL IMUNOCOMPROMIS PRIN LEUCEMIE ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ ÎN EXPERIENȚA CLINICII A IV-A PEDIATRIE – SECȚIA HEMATO-ONCOLOGIE A SPITALULUI DE COPII "SFÂNTA MARIA" IAȘI

Ștefana Maria Moisă¹, Adriana Rusu², Silvia Dumitraș¹, M. Burlea³, Ingrid Miron³

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Clinica a IV-a Pediatrie

Facultatea de Medicină Dentară

3 Clinica a V-a Pediatrie

Spitalul de Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Maria" Iași

2 Laboratorul Central

DIGESTIVE DISEASE IN THE IMMUNOCOMPROMISED PATIENT WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. EXPERIENCE OF THE IVTH PEDIATRIC CLINIC – ONCOLOGY DEPARTMENT OF THE IAȘI "SFÂNTA MARIA" CHILDREN'S HOSPITAL (Abstract): The goals of this paper were to study the various types of digestive disease in acute lymphoblastic leukemia (ALL), to characterize the children in the study group by age, sex and environment, by presence of liver and spleen enlargement, levels of GOT, GPT, vomiting, to evaluate methotrexate (MTX) serum levels at 24 hours and 48 hours after administration, and to analyze the correlation between MTX levels and MTX liver and blood toxicity. **Material and method:** We studied 39 immunocompromised children hospitalized in the IV-th Pediatric Clinic – Oncology Ward, between 1983 – 2005, with acute lymphoblastic leukemia (ALL); most of them exhibited defects of umoral immunity such as transitory hypogammaglobulinemia, and defects of the cellular immunity that accompanied hepatomegaly, hepatic cytolysis and biliary obstruction. **Results:** The diagnostic of ALL was sustained by: medullary biopsy, lumbar puncture, cytochemical reactions, blood cell count, flowcytometry, methotrexate level determination. Hepatic damage was measured by: GOT, GPT, bilirubin, LDH, GGT, FA, HBS antigen, anti HCV antibodies, anti HVA antibodies, anti toxoplasmosis antibodies, anti CMV antibodies, serum protein levels, TQ, inflammation markers. A slight increase in the number of diagnosed ALL cases during the past two decades was noticed and ALL incidence was higher in boys than girls. Hematologic toxicity of MTX is a real problem, causing neutropenia. MTX also caused oral lesions (in 69.36% of children), vomiting (in 69.2% of children) and liver toxicity (in 51.3% of children). MTX serum level 24 hours after administration is significantly different from the serum level at 48 hours after administration. Thus, the use of calcium folinate is proved to be very effective. We have also demonstrated that vomiting had some other causes besides MTX administration. **Key words:** LIVER TOXICITY, METHOTREXATE, HYPOGAMMAGLOBULINEMIA

Cauzele majore de imunosupresie în populația pediatrică din România sunt boala SIDA, leucemiile acute și cornice și imunodeficiențele primare și secundare. Din grupul pacienților imunocompromiși am ales grupul copiilor cu leucemie acută limfo-

blastice (LAL). Hemopatiile maligne au tendința la creștere la toate vârstele, ele fiind prezente din primii ani ai vieții și contribuind la reducerea duratei vieții, constituind un important subiect de preocupare al pediatrilor și un domeniu de investigație al oncologilor. Leucemia, cea mai frecventă malignitate a copilăriei, înregistrează o reală creștere a incidenței sale în ultimele decenii, semnalată la toate vârstele. Dintre leucemiile, cea mai frecventă la vârsta pediatrică este cea acută limfoblastică. De aceea, precum și datorită faptului că ea înregistrează recăderi frecvente și remisiuni parțiale multiple, am considerat necesară elaborarea acestei lucrări. LAL interesează întreg organismul, cauzând imunodeficiență, manifestări digestive, manifestări cerebrale, infiltrația leucemică a tuturor organelor și sistemelor. În prezent folosirea dozelor mari și foarte mari de metotrexat pe cale intravenoasă duce la creșterea calității vieții, cu toxicitate hematologică, hepatică și cerebrală în limite acceptabile (3,4,5,6,7). Terapia optimă aplicabilă acestui grup de pacienți este controversată (8,9,10,12,14); în plus, trebuie evaluat cu atenție riscul apariției celei de-a doua malignități (11,13,15). Pacienții diagnosticați cu LAL prezintă în majoritatea cazurilor defecte ale imunității umorale, manifestată prin hipogamaglobulinemie tranzitorie, defecte ale imunității celulare care însoțesc hepatomegalia, colestaza, hepatocitoliza etc.

Lucrarea își propune să prezinte variatele tipuri de implicare a sistemului digestiv în leucemia acută limfoblastică (LAL), precum și descrierea statusului clinico-biologic al pacienților incluși în studiu. Am realizat descrierea lotului în funcție de vârstă, sexul și mediul de proveniență al pacienților; am cercetat prezența hepato-splenomegaliei, valorile enzimelor de citoliză hepatică, prezența hepatotoxicității, aftelor bucale, stomatitei, mucozitei, vărsăturilor, lambliazei; am evaluat valorile metotrexa-

temiei la 24 și 48 ore, am analizat eficiența tratamentului cu calciu foliat, am realizat corelații între valoarea metotrexatului la 24 ore și prezența hepatotoxicității, mucozitei și vărsăturilor; am cercetat toxicitatea hematologică și hepatică a tratamentului cu metotrexat. În plus, am încercat cunoașterea situației LAL la copil prin numărul de spitalizări în Clinica de Oncopediatrie pentru populația din aria de asistență medicală a centrului medical universitar ieșean.

MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul inclus în studiul clinic cuprinde 39 de bolnavi spitalizați în Secția de Oncologie a Spitalului Clinic de Urgență "Sf. Maria", Iași între anii 1983 – 2005 cu diagnosticul final de LAL, cu vârste cuprinse între 0 și 18 ani.

Susținerea diagnosticului de LAL s-a făcut prin: puncție medulară cu biopsie pe ac, puncție lombară, reacții citochimice (PAS, reacția peroxidazei, reacția esterazelor), hemoleucogramă, imunofenotipare prin citometrie în flux, determinarea metotrexatului (miei). Susținerea diagnosticului de afectare hepatică s-a făcut prin: GOT, GTP, bilirubină (totală, directă și indirectă), LDH, GGT, FA, antigen HBS, anticorpi anti HVC, anticorpi anti HVA tip IgM, anticorpi anti toxoplasma, anticorpi anti CMV, bilanț proteic, TQ, fibrinogen.

Includerea cazurilor în lot s-a făcut pe baza unor criterii care permit diagnosticul clinic, de laborator și histopatologic precum și pe baza unor criterii de evoluție a bolnavului extrase din documentele medicale din clinică. Baza informațiilor a reprezentat-o foaia de observație, de la prima internare până la ultima, pentru fiecare pacient.

Criterii de includere în studiu:

Argumente obligatorii: Simptome de rău general (febră, scădere în greutate), adenopatie periferică masurabilă, splenomegalie, hepatomegalie, precizarea diag-

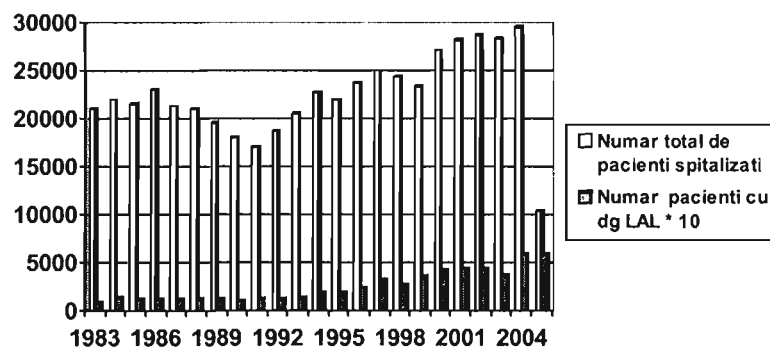


Fig. 1. Incidența LAL pe o perioadă de 22 ani

nosticului la medulogramă, anomalii ale numărului de leucocite și ale formulei leucocitare, mod de eliminare a MTX prin dozarea metotrexatemiei.

Argumente complementare: anemie, trombocitopenie, recădere SNC obiectivată prin puncție lombară, recăderi frecvente.

Argumente posibile: paloare, imunofenotipare B/T, teste inflamatorii pozitive.

Argumente ce pot lipsi: sângerări mucoase, puncție lombară pozitivă, HIV pozitiv, funcție hepatică alterată, LDH crescut.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Figura 1 relevă o creștere continuă a numărului de cazuri diagnosticate în ul-

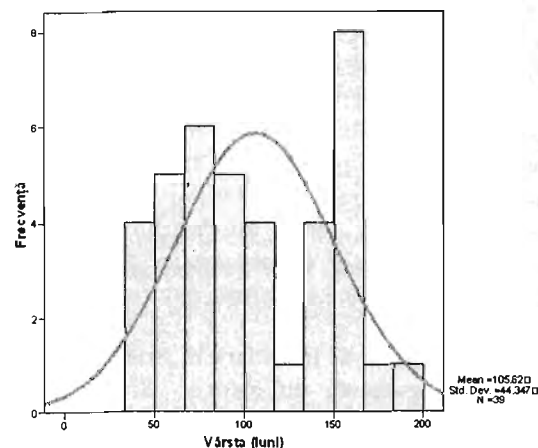


Fig. 2. Distribuția vârstei medii a pacienților la momentul diagnosticului

mele doua decenii, deși curba prezintă și o porțiune relativ plană, între anii 1983-1993. Este posibil ca aparenta creștere a numărului de pacienți să fie datorată unei mai bune diagnosticări a acestei boli o dată cu trecerea timpului.

Analiza vârstei medii la momentul diagnosticului relevă varianta mare, dar majoritatea scorurilor sunt strânse în jurul punctului central (a mediei), cu foarte ușoară înclinare spre valorile mai mici ale variabilei (fig. 2). 50% din pacienți au vârsta sub 96 luni. Vârsta medie a fost de 106 luni, mediana s-a situat la 96 luni, pacienții au avut o vârstă minimă de 36 luni și maximă de 195 luni.

Sexul masculin a predominat în lotul studiat: 64,10% față de 35,90% sex feminin (fig. 3). Datele prezentate în figura 2 sunt concordante cu cele din literatură, în sensul observării unei incidențe a LAL mai

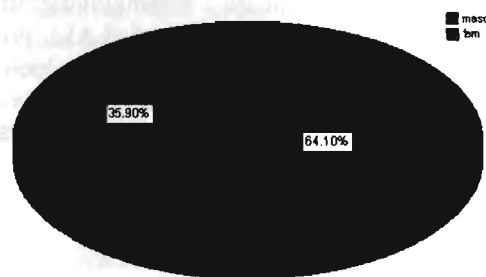


Fig. 3. Analiza statistică a lotului în funcție de sex (frecvențe)

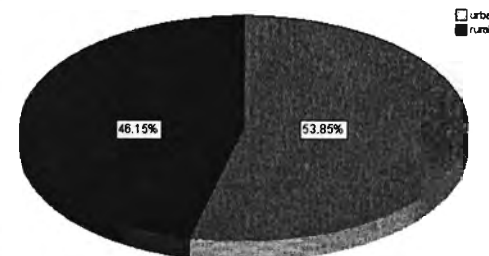


Fig. 4. Analiza statistică a lotului în funcție de mediul de proveniență (frecvențe)

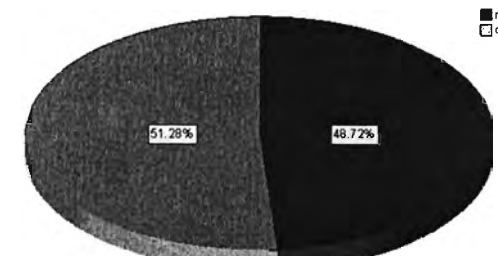


Fig. 5. Analiza statistică a lotului în funcție de prezența hepatomegaliei (frecvențe)

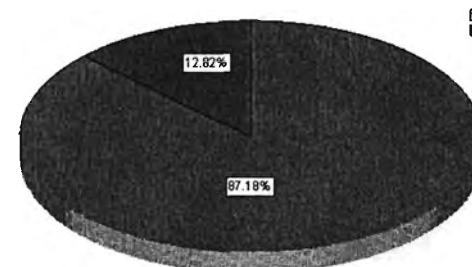


Fig. 6. Analiza statistică a lotului în funcție de prezența splenomegaliei (frecvențe)

crescută la sexul masculin decât la cel feminin (raport 1,66 : 1). Totuși, literatura ne oferă un alt procent, mai echilibrat, și anume sex masculin : sex feminin = 1,2 : 1. Diferența provine din faptul că lotul studiat nu este reprezentativ pentru populația pediatrică din România, ci doar pentru copiii internați în Spitalul "Sfânta Maria", care acoperă cea mai mare parte din patologia județelor Moldovei. Se observă că 18 copii, reprezentând 46,15% provin din mediu rural și 21 copii, reprezentând 53,85% din mediu urban (fig. 4). Hepatomegalia a fost prezentă în lotul studiat la 20 pacienți, reprezentând 51,3% din totalul copiilor investigați, acest parametru fiind absent la 48,7% din bolnavi (fig. 5).

Studiind prima foaie de internare a fiecărui copil am obținut un tablou revelator al statusului clinico-biologic la debutul bolii sau în momentul diagnosticului. Astfel, am putut obține concluzii exacte în ceea ce privește modul de debut al bolii și extensia ei în momentul diagnosticului. În

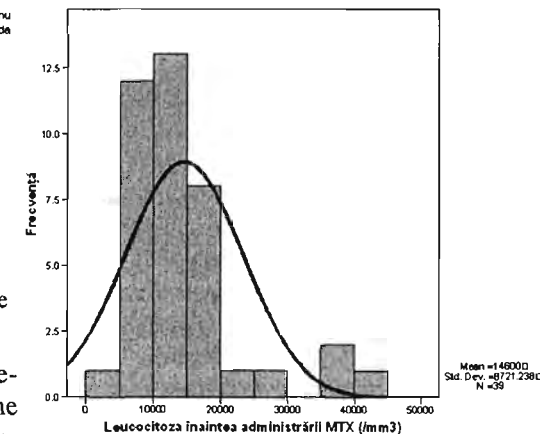


Fig. 7. Analiza distribuției valorilor globulelor albe înainte de administrarea de metotrexat

literatură se subliniază că o LAL preT/T se asociază în 61,3% din cazuri cu hepatomegalie, leucemia cu celule B în 35,9% din cazuri, iar cea cu celule preB în procent de 48,1%. Menționez că graficul exprimă procentele de pacienți cu hepatomegalie la internare, deci datorată bolii, neavând în vedere suferința hepatică datorată tratamentului.

Splenomegalia a fost absentă la majoritatea pacienților (87,18%), în timp ce 5 pacienți (12,82%) au avut implicare splenică (fig. 6). Fenotiparea limfocitară ne permite să afirmăm că o LAL cu celule preB se asociază cu splenomegalie în proporție de 45,5%, în cazul LAL B procentul este de 28,2%, iar pentru LAL cu celule preT/T, de 57,2%.

Analiza distribuției valorilor globulelor

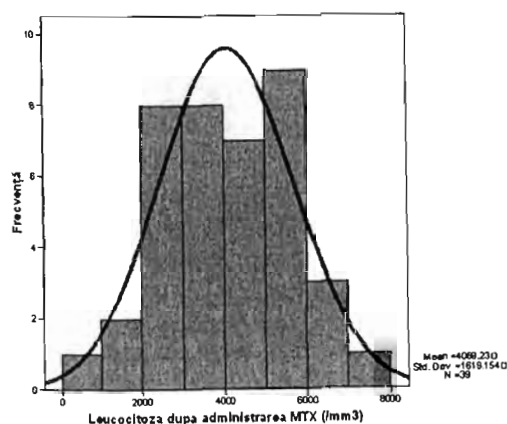


Fig. 8. Analiza distribuției valorilor globulelor albe după administrarea de metotrexat

albe înainte de administrarea de MTX relevă o variantă mare (fig. 7), dar majoritatea scorurilor sunt strânse în jurul mediei cu înclinare spre valorile mai mici ale variabilei. 50% din cazuri au avut o valoare a numărului de globule albe înainte de administrarea de MTX sub 12000/mm³. Valorile au avut o medie de 14600 elemente/mm³, o mediană de 12000/mm³, un minim de 3800/mm³ și un maxim de 42000/mm³.

Dupa administrarea de MTX s-a înregistrat o medie a valorilor de 4069 elemente/mm³, o mediană de 4000/mm³, un minim de 700/mm³ și un maxim de 8000/mm³ (fig. 8). Se constată o deviație mare a valorilor. Distribuția este aproape simetrică, cu scoruri împrăștiate, care variază foarte mult în jurul mediei. 50% din cazuri au valoarea globulelor albe după administrarea de MTX mai mică de 4000.

Pentru a analiza toxicitatea hematologică a MTX am realizat un test de comparație T relaționat între valorile globulelor albe

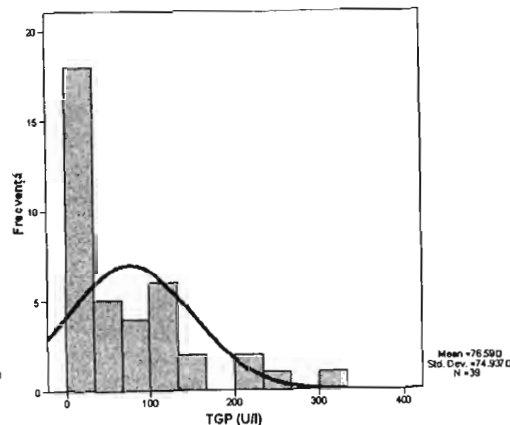


Fig. 9. Analiza distribuției valorilor TGP

înainte și după MTX (tab. I). Între cele două seturi de valori există o corelație puternică, semnificativă statistic (corelație 0,508, $p=0,001$). Testul t Student relaționat are valoarea $t(38) = 8,198$ la un nivel de semnificație $p < 0,001$ (0,000). Se poate afirma că media valorilor globulelor albe înainte de administrarea MTX diferă semnificativ de media valorilor globulelor albe după MTX (14600/mm³ versus 4069/mm³), cu o diferență de 10531/mm³ în favoarea mediei globulelor albe anterior administrării de MTX. În concluzie, după administrarea de MTX scade valoarea globulelor albe, MTX determinând în special neutropenie în diferite grade.

Figura 9 relevă o distribuție asimetrică, unimodală a valorilor TGP, cu scoruri strânse în jurul mediei, cu înclinare spre valorile mai mici ale variabilei. Valoarea medie a TGP a fost de 77 UI, cu o minimă de 16 UI și o maximă de 320 UI. Suferința hepatică a fost cuantificată prin dozarea

TABELUL I

Test de comparație T relaționat între valorile globulelor albe înainte MTX și după MTX

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	GA anteMTX	14600.00	39	8721.238	1396.516
	GA dupaMTX	4069.23	39	1619.154	259.272
		N	Correlation	Sig.	
Pair 1	GA anteMTX & GA dupaMTX	39	.508	.001	

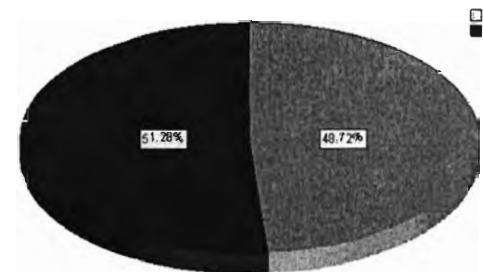


Fig. 10. Analiza frecvenței hepatocitoliză MTX în lotul studiat

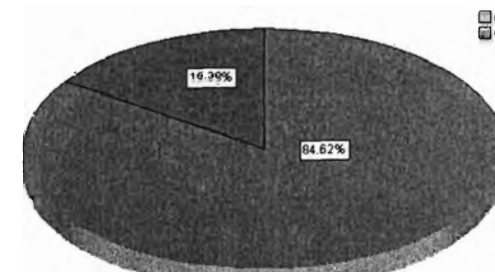


Fig. 11. Analiza frecvenței aftelor bucale în lotul studiat

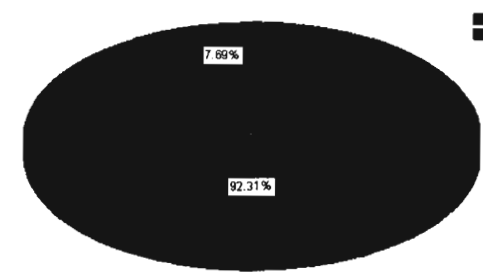


Fig. 12. Analiza frecvenței stomatitei în lotul studiat



Fig. 13. Analiza frecvenței mucozitei în lotul studiat

TGP. S-a considerat o valoare patologică aceea mai mare de 30 U.I. (analyser Cobas-Myra, reactivi Biosystem). Sindromul de hepatocitoliză nu reprezintă un element biologic specific în LAL. Investigând cauza acestei hepatocitolize prin testele de laborator enumerate mai sus am ajuns la concluzia ca aceasta s-a datorat infiltrării leucemice în majoritatea cazurilor, la un singur copil suprapunându-se o hepatită acută virală A, decelată prin dozarea anticorpilor anti HVA tip IgM.

Se constată că 20 de copii din cei 39 studiați, reprezentând 51,3% au prezentat hepatotoxicitate după administrarea MTX (fig. 10) obiectivată prin creșterea valorilor testelor de citoliză hepatică; restul de 48,7% nu au avut suferință hepatică la administrarea de MTX.

6 copii, reprezentând 15,4% din cei 39 studiați au prezentat afte bucale (fig. 11), în timp ce 33 (84,6%) nu au prezentat afte. Incidența aftelor, a stomatitei și a muco-

zitelor trebuie privite atât din punct de vedere a toxicității MTX, cât și din punct de vedere al statusului imunitar compromis, care face acești pacienți susceptibili la infecții. În lotul studiat 3 pacienți (7,7%) au prezentat stomatită în urma administrării de MTX, în timp ce 36 (92,3%) nu au avut această manifestare (fig. 12).

Mucozitele au fost întâlnite la 18 pacienți (46,26%), în timp ce acestea au fost absente la 21 copii (53,8%) (fig. 13). Prin urmare, putem afirma că administrarea de scheme antileucemice conținând MTX poate fi ocazional asociată cu determinarea de leziuni orale (afte bucale, stomatita și mucozite), cu repercursiuni negative asupra statusului nutrițional și a calității vieții pacienților.

Vărsăturile au fost prezente la 27 copii (69,2%), versus 12 copii (30,8%) care nu au prezentat acest simptom (fig. 14).

Chiștii *Lamblii* au fost detectați în materiile fecale aparținând a 15 pacienți

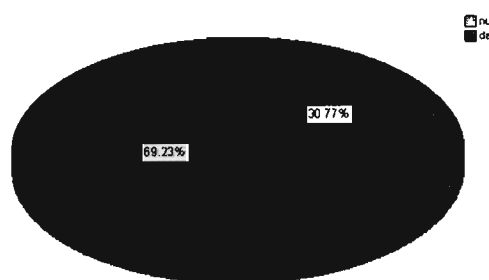


Fig. 14. Analiza frecvenței vărsăturilor în lotul studiat

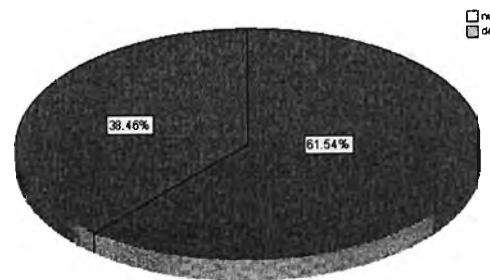


Fig. 15. Analiza frecvenței lambliazei în lotul studiat

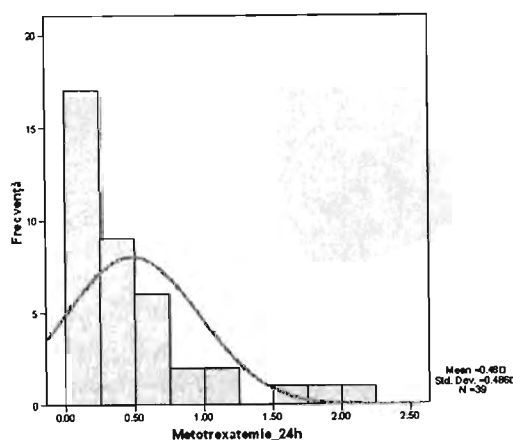


Fig. 16. Distribuția valorilor metotrexatemiei serice la 24 ore

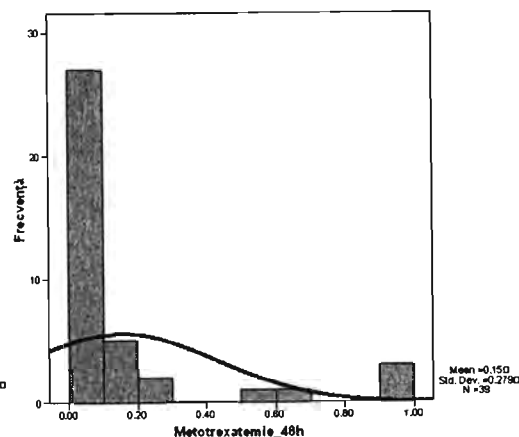


Fig. 17. Distribuția valorilor metotrexatemiei serice la 48 ore

(38,5%), în timp ce la 24 pacienți (61,5%) aceștia au fost absenți (fig. 15).

Se constată o variație moderată a valorilor metotrexatemiei serice la 24 ore (fig. 16). Distribuția este unimodală, cu înclinare spre valorile mai mici; scoruri strânse în jurul mediei; 50% din cazuri au avut media metotrexatemiei la 24 ore sub 0,28 $\mu\text{mol/l}$. Media valorilor a fost de 0,48 $\mu\text{mol/l}$, cu un minim de 0,02 $\mu\text{mol/l}$ și un maxim de 2,09 $\mu\text{mol/l}$.

Observăm și o variație moderată a valorilor metotrexatemiei serice la 48 ore, cu distribuție unimodală, asimetrică, cu înclinare spre valorile mai mici ale variabilei (fig. 17); scoruri foarte strânse în jurul mediei; 50% din cazuri au valoarea 0,04 $\mu\text{mol/l}$ a metotrexatemiei, cu o medie de

0,1 $\mu\text{mol/l}$ 5, un minim de 0 $\mu\text{mol/l}$ și un maxim de 0,99 $\mu\text{mol/l}$.

Pentru analiza eficienței tratamentului cu calciu folinat am realizat un test de comparație T cu date relaționate (MTX 24 ore-MTX 48 ore)(tab. II) Între cele două seturi de valori există o corelație foarte puternică, semnificativă (corelație 0,900, $p=0,000$). Testul t-Student relaționat are valoarea $t(38)=7,748$ la un nivel de semnificație $p<0,001$ (0,000). Se poate afirma că media metotrexatemiei la 24 ore diferă semnificativ de media metotrexatemei la 48 ore (0,48 $\mu\text{mol/l}$ versus 0,15 $\mu\text{mol/l}$), la o diferență de 0,33 $\mu\text{mol/l}$. În concluzie, tratamentul cu calciu folinat este eficient în grăbirea eliminării de MTX (scăderea valorii metotrexatemiei serice).

TABELUL II
Analiza eficienței tratamentului cu calciu folinat

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	MTX 24h	.4800	39	.48553	.07775
	MTX 48h	.1526	39	.27939	.04474
			N	Correlation	Sig.
Pair 1	MTX 24h & MTX 48h		39	.900	.000

TABELUL III
Test de comparație t cu date nerelaționate între hepatotoxicitate și nivelul metotrexatemiei la 24 ore

	Hepato. tox	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
MTX_24h	nu	19	.4589	.43207	.09912
	da	20	.5000	.54199	.12119

TABELUL IV
Test de comparație t cu date nerelaționate între nivelul metotrexatemiei la 24 ore și incidența mucozitei

	Mucozita	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
MTX_24h	nu	21	.5181	.57730	.12598
	da	18	.4356	.36191	.08530

TABELUL V
Test de comparație t cu date nerelaționate între nivelul metotrexatemiei la 24 ore și incidența vărsăturilor

	Vărsături 1	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
MTX_24h	nu	12	.7083	.73903	.21334
	da	27	.3785	.28057	.05400

Am realizat un test de comparație t cu date nerelaționate (tab. III) între hepatotoxicitate și nivelul metotrexatemiei la 24 ore (test Levene, $F=0,647$, $p=0,426$). Am demonstrat că nu există diferențe între media metotrexatemiei la 24 ore la copiii cu hepatotoxicitate față de media metotrexatemiei la 24 ore la copiii fără hepatotoxicitate ($t(37)=-0,261$, $p=0,796$). Prin urmare, putem afirma că metotrexatul nu se numără printre chimioterapicele cu hepatotoxicitate foarte importantă.

Pentru a compara incidența mucozitei la copiii cu eliminare bună a MTX cu cea la copiii cu eliminare deficitară am realizat un test t cu date nerelaționate (tab. IV); se observă variante egale între cele două grupe de valori obținute prin test Levene, $F=2,516$, $p=0,121$. În concluzie, nu există

diferențe între media metotrexatemiei la 24 ore la copiii cu mucozită față de media metotrexatemiei la 24 ore la copiii fără mucozită ($t(37)=0,524$, $p=0,603$).

Am realizat un test test Levene= $24,034$, $p=0,000$ (tab. V) pentru a caracteriza nivelul metotrexatemiei la 24 ore și incidența vărsăturilor. Am emis o ipoteză monodirecțională: dacă media metotrexatemiei la 24 ore este crescută, atunci pacientul va avea vărsături. Există diferențe între media metotrexatemiei la 24 ore la copiii cu vărsături față de media metotrexatemiei la 24 ore la copiii fără vărsături ($t(37)=1,499$, $p(\text{one-tailed})=0,007$). Am obținut un prag de semnificație marginal, drept care putem afirma că există și altă cauză pentru vărsături, sau că eșantionul studiat este prea mic.

CONCLUZII

1. Toxicitatea hematologică a MTX este o problemă reală, după administrarea acestui chimioterapic înregistrându-se în toate cazurile leucopenie cu neutropenie.

2. Toxicitatea hepatică a schemelor anti-leucemice administrate a fost obiectivată prin creșterea valorilor testelor de citoliză hepatică (valoarea medie a TGP fiind de 77 U.I.); 51,3% din copii au avut hepatotoxicitate.

3. Administrarea de MTX a fost asociată la 69,36% din copii cu determinarea de leziuni orale (afte bucale, stomatită și mucozite), cu repercursiuni negative asupra statusului nutrițional și a calității vieții pacienților.

4. Chiștii *Lambli*a au fost detectați în materiile fecale aparținând a 15 pacienți (38,5%).

5. Se poate afirma că media metotrexatemei la 24 ore diferă semnificativ de media metotrexatemei la 48 ore (0,48 $\mu\text{mol/l}$

versus 0,15 $\mu\text{mol/l}$), la o diferență de 0,33 $\mu\text{mol/l}$. În concluzie, tratamentul cu calciu folinat este eficient în grăbirea eliminării de MTX. (scăderea valorii metotrexatemei serice)

6. Am demonstrat că nu există diferențe între media metotrexatemei la 24 ore la copiii cu hepatotoxicitate față de media metotrexatemei la 24 ore la copiii fără hepatotoxicitate ($t(37) = -0,261$, $p = 0,796$). Prin urmare, putem afirma ca metotrexatul nu se numără printre chimioterapicele cu hepatotoxicitate foarte importantă.

7. Nu exista diferențe între media metotrexatemei la 24 ore la copiii cu mucozită față de media metotrexatemei la 24 ore la copiii fără mucozită ($t(37) = 0,524$, $p = 0,603$).

8. Comparând media metotrexatemei la 24 ore la copiii cu vărsături față de cei fără vărsături am obținut un prag de semnificație marginal, drept care putem afirma că există și altă cauză pentru vărsături.

BIBLIOGRAFIE

- Gurney JG, Stevenson RK, Davis S. Incidence of cancer in children in the United States. *Cancer* 1995; 75: 2186.
- *** The Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1981; 4: 95.
- Spiegler BJ, Kennedy K, Maze R et al: Comparison of long term neurocognitive outcomes in young children with acute lymphatic leukemia treated with cranial radiation or high dose or very high dose intravenous methotrexate. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3858-3864.
- Cohen IJ. Defining the appropriate dose of folinic acid after high-dose mtX for childhood acute lymphoblast leukemia that will prevent neurotoxicity without rescuing malignant cells in the central nervous system. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 156-163.
- Kingma A, Van Dommelen RI, Mooyaart EL et al. No major cognitive impairment in young children with acute lymphatic leukemia using chemotherapy only: A prospective longitudinal study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 106-114.
- Buizer AL, De Sonnevle LM, Van Den Heuvel-Eibrink MM et al. Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphatic leukemia: Effect of treatment intensity. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 281-290.
- Buizer AL, De Sonnevle LM, van den Heuvel-Eibrink MM et al: Visuomotor control in survivors of childhood acute lymphatic leukemia treated with chemotherapy only. *J Int Neuropsychol Soc* 2005; 11: 554-565.
- Rocha JCC, Cheng C, Liu W et al. Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 105: 4752-4758.

- Pui C-H, Pei D, Sandlund JT et al. Risk of Adverse Events After Completion of Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *JCO* 2005; 23: 7936-7941.
- Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ et al. Isolated CNS Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Intensive Systemic Chemotherapy and Delayed CNS Radiation: A Pediatric Oncology Group Study. *JCO* 2006; 24: 3142-3149.
- Hijiya N, Hudson MM, Lensing S et al. Cumulative Incidence of Secondary Neoplasms as a First Event After Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA* 2007; 297: 1207-1215.
- Kishi S, Cheng C, French D et al. Ancestry and pharmacogenetics of antileukemic drug toxicity. *Blood* 2007; 109: 4151-4157.
- Maule M, Scelo G, Pastore G et al. Risk of Second Malignant Neoplasms After Childhood Leukemia and Lymphoma: An International Study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 790-800.
- Chauvenet AR, Martin PL, Devidas M et al. Antimetabolite therapy for lesser-risk B-lineage acute lymphoblastic leukemia of childhood: a report from Children's Oncology Group Study P9201. *Blood* 2007; 110: 1105-1111.
- Stanulla M, Dynybil C, Bartels DB et al. The NQO1 C609T polymorphism is associated with risk of secondary malignant neoplasms after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a matched-pair analysis from the ALL-BFM study group. *Brit J Haematol* 2007; 92: 1581-1582.

NOUTĂȚI

PREVALENȚA CRESCUTĂ A TRANSLOCAȚIILOR CROMOSOMICE ÎN SINDROMUL WOLF-HIRSCHHORN

Sindromul Wolf-Hirschhorn (SWH) este o boală cromosomică rară, afectând aproximativ 1/50.000 de nou-născuți. Diagnosticul clinic al bolii se bazează pe prezența retardului mental sever, a hipotoniei musculare, a întârzierii de creștere pre- și postnatală și a unui facies caracteristic. Alte semne ce pot fi identificate sunt: dificultățile de hrănire, crizele comițiale, anomalile scheletice, cardiace, genitourinare, surditatea și despicătura oro-facială. Afecțiunea este determinată de absența segmentului cromosomic localizat 4p16.3. Autorii au analizat un lot de 33 de pacienți cu SWH. La 18 pacienți au identificat o deleție microscopică ce cuprindea și regiunea 4p16.3. În celelalte 15 cazuri au fost depistate translocații cromosomice neechilibrate, ce asociau deleția 4p și o trisomie parțială a unui alt cromosom, 5 dintre acestea fiind moștenite. În cazurile cu translocație, anomalia a fost depistată prin metoda FISH la 8 pacienți, iar la alte 8 cazuri au existat translocații criptice, imposibil de detectat prin tehnica FISH. La aceste ultime cazuri diagnosticul citogenetic a fost realizat doar prin aplicarea tehnicii moleculare de *array-CGH*. Studiul lui South et al. a relevat o incidență crescută a translocațiilor în sindromul Wolf-Hirschhorn (45% comparativ cu 15% în alte studii) această observație fiind generată probabil de utilizarea tehnicii *array-CGH* a cărei rezoluție este mult mai bună decât a tehnicii FISH. La majoritatea pacienților cu translocații neechilibrate fenotipul nu a fost specific în totalitate SWH, fiind modificat de prezența trisomiei parțiale a celui de-al doilea cromosom implicat în anomalie. În concluzie, autorii subliniază importanța folosirii tehnicii *arra-CGH* în diagnosticul cazurilor cu sindrom Wolf-Hirschhorn atipic, la care este posibilă detecția unei translocații neechilibrate ce implică cromosomul 4 (South ST, Whitby H, Battaglio A, Carey JC. Comprehensive analysis of Wolf-Hirschhorn syndrome using array CGH indicates a high prevalence of translocations. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 45-52).

E.V. Gorduza

ASPECTE CLINICE ȘI PROGNOSTICE ÎN HEMORAGIA TALAMICĂ.
STUDIU PE 117 CAZURIK. Whael¹, Felicia Ștefanache², Diana Nicoleta Hodorog²

Spitalul Clinic de Urgență "N. Oblu" Iași

1 Clinica I Neurologie

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

2 Clinica I Neurologie

CLINICAL AND PROGNOSTIC CONSIDERATIONS IN THALAMIC HEMORRHAGE. CLINICAL STUDY ON 117 CASES (Abstract): Intracerebral hemorrhage located in the thalamus is one of the most frequent forms of hemorrhagic stroke in hypertensive patients. In this study the authors investigated the most important aspects related to thalamic hemorrhage: risk factors, initial signs, neurologic and ECG findings, the prognostic impact of the presence or absence of ventricular penetration, as well as the extension of hematoma. **Material and method:** 117 patients with thalamic hemorrhage confirmed by cerebral computerized tomography were included in the study. **Results:** Hypertension was the most significant risk factor in our patients. Headache was the most common early clinical symptom, while pyramidal signs were the most frequent findings at neurological examination. Patients with hemorrhagic extension to the putamen had the worst prognosis for stroke. **Key words:** THALAMIC HEMORRHAGE, ARTERIAL HYPERTENSION, STROKE

Cercetările privind hemoragia cerebrală sunt justificate de faptul că accidentele vasculare cerebrale hemoragice reprezintă circa 15% din totalitatea cazurilor de boli cerebrovasculare. Accidentele vasculare cerebrale (AVC) hemoragice cu localizare la nivelul talamusului reprezintă una din formele topografice cele mai frecvente de accident hemoragic la pacienții cu factori de risc vasculari (1,2,3). Deși diabetul zaharat și tratamentul cu anticoagulante se regăsesc printre acești factori de risc, hipertensiunea arterială rămâne cea mai importantă etiologie a acestui tip de AVC (4). Autorii prezintă caracteristicile etiopatogenice, clinice și prognostice ale pacienților cu hemoragie talamică incluși în studiu.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a inclus 117 pacienți cu hemo-

ragie talamică internați în Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Treime” Iași, Clinica I Neurologie, în perioada 2002-2007, evaluarea cazurilor fiind realizată prospectiv.

În toate cazurile diagnosticul de hemoragie talamică s-a bazat pe explorarea imagistică, prin computertomografie (CT) și/sau prin rezonanță magnetică (IRM). Fiecare pacient a fost supus unei evaluări a factorilor de risc vasculari, unei anamneze amănunțite (insistând pe simptomele de debut ale AVC).

Au fost precizați termenii evoluției clinice pentru fiecare pacient, precum și parametrii paraclinici (EKG, dimensiunile hemoragiei talamice pe explorarea CT/IRM, prezența sau nu a efracției în sistemul ventricular).

Pentru aprecierea evoluției clinice a fost determinat scorul Rankin în dinamică.

REZULTATE

Din cei 117 pacienți incluși în studiu, 73 au fost de sex masculin, iar restul (44) au fost femei. Vârsta medie a pacienților a variat între 43 - 78 ani, majoritatea pacienților aparținând grupei de vârstă 50-60 ani (63 cazuri). Hipertensiunea arterială a fost factorul de risc prezent la peste 78% (91 pacienți) din cazurile luate în studiu. Doisprezece pacienți erau diagnosticați cu diabet zaharat, în 10 cazuri au fost prezente diverse boli cardiace, iar 4 pacienți erau sub tratament anticoagulant (tab. I).

Explorarea electrocardiografică, ca parte a protocolului de explorare paraclinică a pacienților cu hemoragie talamică, a evidențiat aspecte normale la majoritatea pacienților (78 pacienți - 66%). La 29 pacienți cu hipertensiune arterială a fost identificată hipertrofia ventriculară stângă (HVS), la 4 din aceștia fiind asociate unde T negative în derivațiile I, II, I AVL, V5-V6 și supradenivelare de segment ST prezente în derivațiile AVR și V1-V5. Deși HVS a fost regăsită și la explorarea ECG ulterioară (după prima săptămână de evoluție a AVC hemoragic) ca marker al HTA, celelalte modificări ECG din perioada acută nu au mai fost prezente la repetarea ECG după primele 7 zile.

Manifestările neurologice de debut la pacienții luați în studiu au fost variate și complexe, cel mai frecvent fiind prezente:

- alterarea stării de conștiință de diverse grade, variind de la somnolență (17 cazuri - 14%), până la coma profundă (2 pacienți - 2%);

- tulburări de oculomotricitate, reprezentate de paralizii mișcărilor de verticalitate (18 cazuri - 15%) și devieri ale globilor oculari (5 pacienți - 4%);

- modificări pupilare de tip mioză (9 pacienți - 7%), midriază (4 cazuri - 5%), asociate sau nu cu abolirea reflexului pupilar fotomotor (RFM) (12 cazuri - 10%).

Cefaleea, tulburările de vorbire și afectarea piramidală (tradusă fie doar prin semne piramidale, fie prin deficite motorii de tip hemipareză) au fost de asemenea prezente la debutul hemoragiei talamice (tab. II).

Tulburările de vorbire determinate de leziunea hemoragică a talamusului stâng au variat sub aspectul tipului de afazie; afazia globală a fost decelată la puține din cazurile studiate (3 pacienți), mai frecvent (9 cazuri) fiind constatată afazia motorie cu afectarea vorbirii repetate, concomitent cu instabilitate cognitivă și afectarea severă a coerenței limbajului. Toate aceste elemente traduc în aceste cazuri o alterare deteriorativă extrem de severă, globală, în sfera funcțiilor de cunoaștere, încadrare stabilită prin valorile Qiv (50-60) și respectiv un Qinv cu valori de 30-40.

Leziunile talamusului stâng s-au asociat cu dizartrie, alterarea capacității de selecție, control și organizare a activităților cognitive, dificultate de decodificare și prelucrare a informației, deficit polimodal de integrare a percepțiilor senzitiv-senzoriale, hipoprosexie.

Pacienții cu hemoragie talamică cu localizare de partea dreaptă au prezentat anosognozia deficitului motor (12 cazuri), toți pacienții având hematoma de dimensiuni

TABELUL I
Factori de risc în hemoragia talamică

Factori de risc în hemoragia talamică	Nr. cazuri (%)
Hipertensiune arterială	91 (78%)
Diabet zaharat	12 (10%)
Afecțiuni cardiace	10 (8,5%)
Tratament anticoagulant	4 (3,5%)

TABELUL II

Manifestări neurologice de debut la pacienții cu hemoragie talamică

Simptomatologie	Nr. pacienți/ %
Somnolență	17 (14%)
Comă superficială	11 (9%)
Comă profundă	2 (2%)
Cefalee	90 (77%)
Tulburări de vorbire	52 (44%)
Tulburări neuropsihice	27 (23%)
Hemipareză	81 (69%)
Semne piramidale	52 (44%)
Tulburări de oculomotricitate	
- paralizia verticalității	18 (15%)
- devierea globilor oculari (în jos/spre stânga/spre dreapta)	5 (4%)
Modificări pupilare	
- mioză	9 (7%)
- midriază	4 (3%)
- anizocorie	4 (3%)
Absența RFM	12 (10%)

mari (> 2 cm diametru). Anozognozia hemiplegiei a fost asociată cu neglijare vizuo-spațială controlaterală hemoragiei talamice și cu deficite de localizare spațială (15 cazuri).

Extincția tactilă și vizuală au fost întâlnite rar la cazurile studiate, acestea fiind prezente doar la 4 pacienți. Halucinațiile au reprezentat o simptomatologie frecventă, acestea fiind decelate la 17 din cazurile luate în studiu. La 9 din aceștia halucinațiile s-au asociat cu agitație psihomotorie.

Tulburările prosexice, deficite severe de selecție și denumire, alterarea comprehensiunii, dismnezie antero și retrogradă, confuzii noționale au fost decelate la 8 din pacienții luați în studiu, la care s-a stabilit Qiv de 65-68 și Qinv de 60, ceea ce definește o deteriorare globală a funcțiilor de cunoaștere. Încetinirea procesării cognitive, reducerea ritmului psihic și discretă afectare a funcțiilor mnemonice au fost de asemenea decelate (Qiv 94-96, respectiv Qinv la valori de 75-82). Acest subgrup a prezentat afectarea cea mai discretă a funcțiilor cognitive, hemoragia talamică fiind de mici dimensiuni în toate cazurile.

Pacienții cu hemoragie cerebrală în talamusul dominant au înregistrat un deficit

denominativ pentru noțiunile complexe, bradipsihie, organizarea lentă a informației, diminuarea fluentei verbale, afectarea raționamentului matematic. Coroborarea acestor elemente a permis diagnosticarea unei disfuncții psihocognitive discrete, dar globale, în unele cazuri examinarea psihologică evidențiind alterarea severă a fluentei verbale, a inițiativei, perseverare asociată la un deficit important de concentrare, timpi de latență prelungiți pentru comprehensiune și tulburări perceptiv vizuale.

În 7 cazuri cu hemoragie talamică stângă, a fost diagnosticată o structurare deteriorativă accentuată, cu dominanță verbală dar și executivă, relevată prin scăderea capacității de operare logică și reținere, tulburări de vorbire cu scăderea fluentei verbale, denumire și reactualizare cu creșterea timpului de reacție, dificultate perceptivă mixtă, afectarea globală a funcției executive.

La 3 pacienți cu AVC hemoragic talamic stâng a fost evidențiată somnolență tranzitorie, inatenție, apoi în evoluție tulburări de memorie, abulie, retard psihomotor. Explicația acestei simptomatologii clinice ar putea fi reprezentată de întreruperea

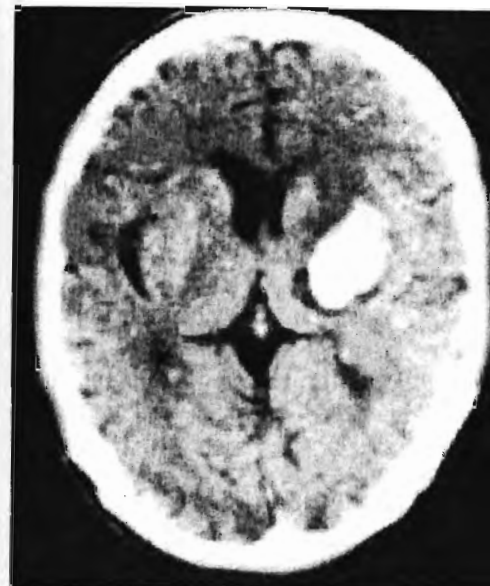


Fig. 1. Computertomografie axială - Hemoragie talamo-putaminală stângă (Caz 17)

căilor talamofrontale.

Aprecieră gradului afectării neurologice s-a bazat pe stabilirea scorului Rankin. La debutul hemoragiei, acesta a fost de 2 (dizabilitate ușoară) la 17 pacienți, 3 (dizabilitate moderată) la 59 cazuri, la 26 pacienți scorul Rankin a fost 4 (dizabilitate moderat severă), iar la 15 pacienți dizabilitatea a fost severă (scor Rankin 5). Pacienții la care s-a înregistrat extinderea hemoragiei către capsula internă și putamen au înregistrat scoruri Rankin mai mari, atât la debut cât și în evoluție.

Explorarea CT a evidențiat prezența hemoragiei talamice cu localizare strict la nivelul talamusului 49 cazuri (42%), în 51 cazuri (43%) a fost identificată extinderea hemoragiei și la capsula internă, iar la 17 pacienți (23%) extinderea hemoragiei s-a realizat către putamen. La 27 pacienți (14%) s-a produs efracția hemoragiei în sistemul ventricular. Evoluția pacienților a fost nefavorabilă pentru majoritatea cazurilor în care hemoragia a interesat și putamenul (fig. 1), cu deces în 11 cazuri, în

timp ce efracția în sistemul ventricular nu a afectat evoluția clinică a pacienților cu hemoragie talamică, scorul Rankin fiind comparabil la 3 săptămâni pentru cazurile cu și respectiv fără efracție în ventricolii cerebrali.

DISCUȚII

Rezultatele studiului confirmă datele din literatură, conform cărora hemoragia cerebrală este mai frecventă la bărbați, mai ales peste 55 ani (5,6). Cazurile studiate confirmă faptul că hipertensiunea arterială este factorul de risc vascular cel mai frecvent asociat cu hemoragia talamică (7).

Frecvența crescută a tulburărilor pupilare și de oculomotricitate în patologia talamică este confirmată și de datele studiului nostru, acest tip de simptomatologie fiind prezent de la debutul AVC hemoragic. Cefaleea a reprezentat cel mai frecvent simptom prezent la debutul hemoragiei cu localizare talamică. Tulburările neuropsihice citate în literatură printre cele mai frecvente simptome ale leziunilor talamice (8), au fost frecvent decelate și la cazurile luate în studiu, reprezentând frecvent simptomatologia de debut.

În literatură se citează o frecvență crescută a modificărilor ECG asociate hemoragiei subarahnoidiene (HSA) (910), traduse prin bradicardie sau tahicardie sinusală, modificări ale segmentului ST, anomalii ale undei T sau ale intervalului Q-T, semne de hipertrofie ventriculară stângă. Tahicardia sinusală și modificările de tip ischemic din HSA par a fi asociate cu un prognostic înfaust, ceea ce reflectă severitatea hemoragiei. La originea acestor modificări ECG ar exista un mecanism neurogen (11). Creșterea descărcării de catecolamine din terminațiile nervoase de la nivelul cordului în contextul episodului acut de hemoragie cerebrală ar putea fi implicată în medierea acestor anomalii. Datele cu privire la disfuncția miocardică indusă neurogen în he-

moragia talamică sunt mai puține(12). Studiul nostru confirmă posibilitatea survenirii modificărilor electrocardiografice la pacienții cu hemoragie talamică, deși cazurile în care acestea au fost prezente sunt în număr mic.

Evaluarea scorului Rankin și corelarea cu rezultatele explorării imagistice, aduc date ce sunt comparabile cu cele din literatură (13). Studiile confirmă impactul negativ al extinderii hemoragiei talamice la putamen asupra evoluției și prognosticului pacienților cu AVC hemoragic talamic, și, în același timp, punctează evoluția favorabilă a cazurilor cu hemoragie limitată la talamus. Deși unele studii susțin o evoluție defavorabilă a pacienților cu hemoragie talamică și efracție în sistemul ventricular (14), acest aspect nu a fost confirmat la cazurile studiate.

CONCLUZII

Hemoragia talamică este o formă de boală cerebrovasculară ce se corelează cu prezența hipertensiunii arteriale ca principal factor de risc în relație etiopatogenică cu afectarea arteriolelor perforante responsabile de vascularizația talamusului.

Manifestările clinice ale hemoragiei talamice, încă de la debutul acesteia, sunt complexe, incluzând nu doar simptomatologia neurologică specifică, ci și efectele impactului perturbărilor neurologice asupra mecanismelor neurogene de control al altor sisteme (ex. afectarea cardiacă și modificările ECG).

Extinderea hemoragiei talamice în structurile învecinate și în special în putamen, poate avea un impact major asupra evoluției clinice a pacienților cu acest tip de AVC hemoragic.

BIBLIOGRAFIE

1. Kwak R, Kadoya S, Suzuki T. Factors affecting the prognosis in thalamic hemorrhage. *Stroke* 1983; 14 (4): 493-500.
2. Dobato JL, Villanueva JA, Gimenez- Roldan S. Sensory ataxic hemiparesis in thalamic hemorrhage. *Stroke* 1990; 21: 1749-1753.
3. Weisberg LA. Thalamic hemorrhage: clinical CT correlations. *Neurol* 1986; 36: 1382-1386.
4. Maria DMO, Nader NA, Santos JA, Bautista M. Thalamic vascular lesions risk factors and clinical course for infarcts and hemorrhages. *Stroke* 1996; 27: 1530-1536.
5. Giroud M, Gras P, Chadan N et al. Cerebral hemorrhage in a French prospective population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 595-598.
6. Sacco RL, Mayer SA. Epidemiology of intracerebral hemorrhage. In: Feldmann E editor. *Intracerebral Hemorrhage*. Armonk, N.Y.: Futura Publishing, 1994, 3-23.
7. Fewel ME, Thompson BG Jr, Hoff JT. Spontaneous intracerebral hemorrhage: A review. *Neurosurg Focus* 2003; 15 (4): .
8. Kumral E, Koçer T, Ertübeç NÖ, Kamuran K. Thalamic hemorrhage: a prospective study of 100 patients. *Stroke* 1995; 26 (6): 964-970.
9. Andreoli A, di Pasquale G, Pinelli G, Grazi P, Tognetti F, Testa C. SAH: frequency and severity of cardiac arrhythmias: a survey of 70 cases studied in the acute phase. *Stroke* 1987; 18: 558-564.
10. Stober T, Kunze K. Electrocardiographic alterations in SAH. *J Neurol* 1982; 227: 99-13.
11. Elrifai AM, Bailes J, Shih SR, Dianzumba S, Brillman J. Characterization of the cardiac effects of acute SAH in dogs. *Stroke* 1996; 27: 737-742.
12. Van der Bilt IAC, Visser FC. Neurogenic induced myocardial dysfunction. *Heart Metab* 2004; 24: 27-30.
13. Mori S, Sadoshima S, Ibayashi S, Fujishima M. Impact of thalamic hematoma on six-month mortality and motor and cognitive functional outcome. *Stroke* 1995; 26: 620-626.
14. Steinke W, Sacco RL, Mohr JP et al. Thalamic stroke presentation and prognosis of infarcts and hemorrhages. *Arch Neurol* 1992; 49: 703-710.

MANAGEMENTUL AVORTURILOR RECURENTE DE CAUZĂ NEPRECIZATĂ. ESTE IMUNOTERAPIA O OPȚIUNE ?

Daniela Constantinescu¹, Carmen Cozmei¹, Irina Dumitrașcu², E. Carasevici³

¹ Institutul de Sănătate Publică Iași

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

² Disciplina de Obstetrică-Ginecologie

³ Disciplina de Imunologie

THE MANAGEMENT OF UNEXPLAINED RECURRENT ABORTIONS. IS IMMUNOTHERAPY AN OPTION? (Abstract): Recurrent abortions, defined as more than three consecutive pregnancy losses, are associated with genetic, anatomic and endocrine causes. Whenever investigations fail to detect a cause, immunological dysfunctions are incriminated. The paper shortly reviews the main causes, investigation protocols and immune therapeutic attempts that have been made. Active immunization with allogenic leukocytes or trophoblastic membranes, passive immunization with intravenous immunoglobulins and immunomodulation with glucocorticoids in unexplained recurrent abortions generated contradictory results and was banned by reproductive immunology scientists as empirical, risky for the mother and harmful for the fetus. Confronted with desperate couples, clinicians use the immunotherapy with paternal lymphocytes or intravenous immunoglobulins in healthy women with unexplained recurrent abortions or in cases where accepted therapies failed. **Key words:** RECURRENT ABORTIONS, ACTIVE / PASSIVE IMMUNOTHERAPY

Avorturile recurente, definite ca pierderea consecutivă a trei sau mai multe sarcini, afectează 0,5-1% dintre cuplurile care doresc copii (1). Posibilitățile de diagnosticare s-au îmbunătățit foarte mult în ultimii ani, în 50% dintre cazuri fiind decelate cauze genetice, anatomice sau endocrine.

Protocolul de investigare a cauzelor de avort recurent din clinicile de specialitate include (2,3):

1. Identificarea unor posibile cauze genetice prin determinarea cariotipului ambilor parteneri, care permite decelarea unor anomalii genetice transmisibile la 4% dintre cuplurile cu avorturi recurente (3).

Se apreciază însă ca aproximativ 50% dintre avorturile spontane se datorează unor anomalii cromosomiale de novo, predominante fiind aneuploidiile (4,5). Avorturile

secundare unui cariotip anormal al produsului de concepție survin în primele 10 săptămâni de sarcină, incluzând aici sarcinile oprite în evoluție între 8 și 10 săptămâni. După 10 săptămâni este mai puțin probabil ca avortul să se datoreze unor anomalii cromosomiale. Apariția anomaliilor cromosomiale este mai frecventă la femeile peste 37 de ani, ca urmare a scaderii calității ovulului (3).

2. Echografia pelvină, histeroscopia și histerosalpingografia depistează anomalii conformaționale uterine (uter septat sau bicorn, prezența leiomiomelor, polipilor uterini, fibrozei endometriale, fibroidului uterin submucos) asociate cu avortul recurent în 15% dintre cazuri. Investigarea imunohistochimică a receptorilor steroidieni endometriali a identificat anomalii de ex-

presie la un grup redus de femei cu avorturi recurente de cauza neprecizată (3).

3. Prevalența redusă (3-5%) a sindromului antifosfolipidic în populația generală nu recomandă investigarea acestuia ca test uzual de screening, fiind suspiciat doar în cazul femeilor care au avut 3 sau mai multe avorturi spontane consecutive în primele 10 săptămâni de sarcină și la care nu s-a identificat o cauză anatomică sau hormonală maternă, anomalii cromosomiale materne sau paterne, iar fătul a fost morfologic normal la examinarea echografică sau directă (6). Diagnosticul serologic se bazează pe detecția anticorpilor antifosfolipidici - persistența anticoagulantului lupic și detecția unor niveluri crescute de anticorpi (IgG și/sau IgM) anticardiolipinici sau anti- β -2-glicoproteină I - la cel puțin două determinări efectuate la interval de minim 6 săptămâni (6). Sindromul antifosfolipidic a fost raportat la 7 - 42% dintre femeile cu avort recurent (7). Variabilitatea mare a asocierii raportate a fost explicată prin includerea unor cazuri la care s-a depistat prezența tranzitorie a anticorpilor antifosfolipidici și prin slaba standardizare a protocoalelor de laborator (3,8).

4. Trombocitiile ereditare materne ca deficitul de antitrombina, proteina C și proteina S cresc riscul pierderii sarcinii, după cum reiese dintr-un studiu european care a inclus 571 de paciente cu trombocitiile ereditare (9). Asocierea nu s-a confirmat și pentru deficitul de factor V Leiden, trombocitiile ereditare cea mai frecventă, generând îndoieli asupra contribuției trombocitiile ereditare la apariția avortului recurent; prin urmare investigarea acestor deficite nu a fost recomandată în testele de rutină (9,10,11).

5. Trombocitemia esențială determină pierderea sarcinii în cursul primului trimestru la 36-37% dintre pacientele cu această afecțiune, subliniind utilitatea efectuării unei hemoleucograme complete la femeile cu avort recurent (12,13).

6. Investigarea eventualelor disfuncții endocrine la femeile cu avorturi recurente, care implică determinarea nivelului seric al gonadotrofinelor LH (hormon luteinizant) și FSH (hormon foliculo-stimulant) la mijlocul fazei foliculare (ziua 6-7 a ciclului menstrual), a evidențiat hipersecreția de hormon luteinizant la 8% dintre avorturile recurente (14). Descoperirea unor niveluri crescute de LH (> 10 UI/l) trebuie interpretată cu precauție: valorile depind de proba recoltată (determinările plasmatice variază mult la aceeași persoană datorită producerii pulsatile a hormonului, fiind necesară calcularea mediei determinărilor din mai multe probe recoltate consecutiv; dozările urinare pot fi mai utile, reflectând secreția LH dintr-o perioadă mai îndelungată), de momentul recoltării (valori fiziologice crescute în a doua jumătate / fază luteală a ciclului menstrual) și de metoda de detecție (testele imunometrice fiind mai specifice decât cele radioimune) (2, 15, 16).

7. Stabilirea curbei glicemiei și a nivelurilor de hormoni tiroidieni nu sunt recomandate ca test screening la gravidele asimptomatice, prevalența acestor boli nefiind mai mare la femeile cu avorturi recurente decât în populația generală (2). Afecțiunile materne preexistente însă, ca DZ, LES, HTA cronică esențială, afecțiunile tiroidiene și cele renale cresc riscul de avort recurent (3).

8. Factorii de mediu/nutriționali incriminați în inducerea avorturilor recurente sunt fumatul, deficitul de zinc, cupru și magneziu, gazele anestezice, tetracloretilenul (folosit în curățatorii), pentaclofenolul (folosit în fabricile de cherestea) (17,18). Datele sunt discordante în privința stresului, consumului de alcool și cafea, iar repausul la pat nu preîntâmpină producerea avortului spontan (3,19).

Nu se recomandă screening de rutină pentru infecțiile virale și bacteriene, care nu se asociază cu avorturile recurente.

Există raportări privind asocierea ureaplasmei endometriale și anticorpilor anti-Chlamydia cu avorturile recurente. Întrucât Chlamydia, Mycoplasma, Listeria, Toxoplasma, virusurile rubeolic, herpes simplex, citomegalic, rujeolic și Cocksackie au fost rareori asociate cu avortul spontan, în 2003 în Marea Britanie s-a recomandat renunțarea la screening-ul de rutină TORCH (toxoplasmoză, rubeolă, citomegalovirus, herpes) (3).

Pentru multe din cauzele enumerate, susținerea științifică a implicării în inducerea avortului recurent este slabă. În principiu depistarea unui rezultat aflat în afara limitelor normale îl incriminează ca determinant al avortului recurent, fără demonstrarea unui mecanism fiziopatologic plauzibil care să lege factorul de risc respectiv de pierderea sarcinii (tab. I).

În ciuda programului costisitor de screening la care sunt supuse pacientele cu avorturi recurente și partenerii lor, pentru o mare parte dintre sarcinile oprite în evoluție cauza rămâne neelucidată, fiind incriminate cauze imunologice (20).

Realizarea cu succes a unității fetoplacentare are loc doar când sistemul imun

matern accepta embrionul, care, datorită antigenelor paterne pe care le are, ar putea fi privit ca o alogrefa.

Avortul ar putea fi consecința unui răspuns imun umoral și celular inadecvat al organismului matern față de embrionul care se implantează și se dezvoltă în uter.

Răspunsul imun umoral inadecvat se manifestă prin prezența autoanticorpilor la 18-43% dintre pacientele cu avort recurent (3). Studii in vitro au arătat o reactivitate crescută a anticorpilor din serul femeilor cu avorturi recurente față de antigene derivate din tumori endometriale, comparativ cu anticorpii serici de la multipare (21).

În sarcinile oprite în evoluție în primul trimestru au fost identificați anticorpi antifosfolipidici, responsabili de producerea trombozelor vaselor utero-placentare, urmate de infarct placentar și pierderea sarcinii. Efectul protrombotic a fost explicat prin legarea acestor anticorpi pe suprafața plachetelor și a celulelor endoteliale urmata de activarea acestor celule, inhibarea fibrinolizei și interferența cu calea proteinei C, care reprezintă o altă țintă a Ac anti-fosfolipidici, alături de proteina S, activatorul tisular al plasminogenului și anexina V (22).

TABELUL I
Incidența principalelor cauze ale avortului recurent

Cauzele avorturilor recurente	Asociere	Protocol investigational
Anomalii genetice transmisibile sau cromosomiale de novo	40-50%	Determinarea cariotipului
Anomalii conformaționale uterine	15%	Ecografie pelvină Histeroscopie Histerosalpingografie
Sindromul antifosfolipidic	7-42%	Ac anti-fosfolipidici
Trombocitiile ereditare materne	<1%	Examen hematologic
Trombocitemia esențială	<1%	
Hipersecreția de LH	8%	Dozare hormonală
Neexplicat (probabil cauză imună)	30-50%	Crossmatch HLA Teste NK
Factori favorizanți: endogeni (DZ, LES, HTA, disfuncții tiroidiene, afecțiuni renale) sau exogeni (fumatul, deficitul de Cu, Zn, Mg, gazele anestezice, tetracloretilenul, pentaclofenolul)		Examen clinic Explorări biochimice

Pe lângă efectul protrombotic se presupune ca anticorpii anti-fosfolipidici împiedică placentajia normală prin creșterea apoptozei, diminuarea proliferării trofoblastului vilos și reducerea invazivității trofoblastului extravilos; aceste efecte au fost blocate in vitro prin administrarea de heparină (23).

Decelarea autoanticorpilor anti-tiroidieni la un prag semnificativ statistic la femeile cu avorturi recurente în antecedente a fost interpretată ca o reflexie a unor fenomene autoimune generalizate, speculându-se chiar un potențial efect direct al acestor autoanticorpi asupra țesutului fetal (24). În ciuda prezenței acestor autoanticorpi la femei cu avorturi recurente în antecedente, sarcinile pot evolua până la termen, făcând ca valoarea prognostică a autoanticorpilor tiroidieni să fie incertă (25).

S-au raportat de asemenea niveluri serice mai reduse de IgG1, IgG2 și IgG3 la femeile cu avorturi recurente comparativ cu femeile multipare (26). Stimularea producerii de IgG este mediata de citokine de tip Th2 (IL-4 și IL-10) a căror predominanță în sarcina normală a fost raportată de numeroși cercetători în timp ce niveluri crescute de IFN- α și alte citokine de tip Th1 (IL-2, IL-12, TNF- α) asociate cu procese de tip inflamator au fost decelate atât la nivel sangvin cât și endometrial la femei cu sarcini oprite în evoluție (27,28).

Alterarea răspunsului imun celular al femeilor cu avorturi recurente a fost intens investigată în ultimii ani. Interfața materno-fetala este dificil de explorat în sarcina cu evoluție normală pentru a putea stabili, morfologic și funcțional, limita dintre normal și patologic. Numeroase studii s-au axat pe caracterizarea celulelor imunocompetente circulante, mai ușor accesibile.

În sângele periferic al femeilor cu avort recurent au fost detectate procente crescute de celule NK activate (29). De asemenea, la gravidele cu avorturi recurente în antecedente la care sarcina a evoluat până la ter-

men procentele de celule NK periferice au fost mai mici decât cele din sângele gravidelor care au pierdut din nou sarcina (30). Pe lângă celulele NK s-a raportat și prezența unor procente semnificativ crescute de precursori de limfocite T citotoxice anti-paterne (31) în avorturile recurente de cauză necunoscută, iar citokinele produse prin stimularea in vitro a celulelor mononucleare periferice cu fitohemaglutinina se afla într-un raport Th1/Th2 crescut la femeile care pierd sarcina comparativ cu cele care nasc la termen (32). Citokinele Th1 sunt necesare implantării prin coordonarea angiogenezei și remodelărilor tisulare, o altă acțiune a lor fiind activarea celulelor NK; un răspuns Th1 excesiv în momente critice ale sarcinii ar putea fi daunator direct sau indirect fatului și placentei (33).

S-a apreciat că parteneriatul dintre organismul fetal și cel matern este nu numai complex ci și bine compartimentalizat astfel încât investigarea sângelui periferic nu oferă o bună imagine a proceselor uterine. Populația NK endometrială și deciduală diferă atât fenotipic (fiind CD16 negativă, CD56 intens pozitivă) cât și funcțional de celulele NK din circulația periferică (CD16 pozitivă CD56 slab pozitivă). Celulele NK periferice stimulate cu un extras de antigene trofoblastice secreta niveluri embriotoxice de citokine Th1 (34). Prin urmare o parte dintre celulele NK care se acumulează la locul implantării pot proveni din sângele periferic și sunt capabile să distrugă celulele trofoblastice. Există și studii asupra imunității celulare locale, endometriale și deciduale, care raportează asocierea avortului recurent cu creșterea populației deciduale de leucocite activate și a celulelor CD56+ endometriale (35,36,37).

Implantarea blastocistului și evoluția embrionului până la termen implică procese multifactoriale, dinamice, bine reglate, interdependente și în mare parte intricate.

Atribuirea opririi în evoluție a sarcinii

unei anumite disfuncții imune a fost considerată de cercetătorii cu experiență în domeniul imunologiei reproducerii drept simplificatoare, dar a încurajat abordarea intervenționistă de către clinicienii confrunțați cu disperarea cuplurilor afectate de această patologie a reproducerii.

Adepții imunoterapiei pornesc de la ipoteza că avortul survine ca o consecință a incapacității sistemului imun matern de a se adapta la produsul de concepție semialogenic care se dezvoltă, reprezentând o formă de rejet a unui produs semialogenic transplantat.

S-au încercat prin urmare atât terapii imune active cât și pasive. Imunoterapia activă a constatat în injectarea de leucocite alogenice paterne (38) sau în infuzia de membrana trofoblastică (39), cu scopul de a induce toleranța sistemului imun matern față de un viitor produs de concepție. Aceste abordări au fost foarte controversate și nu au adus beneficii femeilor cu avorturi recurente de cauze neprecizate (40). Există însă numeroase raportări privind rate semnificativ crescute de succes al sarcinii după injectarea repetată, înaintea concepției, a limfocitelor iradiate ale partenerului la femei cu avorturi recurente în antecedente, fără patologii asociate (42,43,44). Diferențele dintre rezultate ar putea proveni din dozele diferite de limfocite utilizate pentru imunizare, maniera de prezervare și ritmicitatea administrării.

Imunoterapia pasivă, realizată prin administrarea intravenoasă de imunoglobuline, ar produce efecte imunomodulatoare benefice neutralizând autoanticorpii circulanți, inhibând citotoxicitatea mediata de complement și modulând eliberarea de citokine din limfocite. Nici această abordare nu aduce dovezi ferme ale beneficiului acestei forme de tratament, rezultatele studiilor clinice fiind discordante (41,45).

Tratamentul steroidian, menit să reducă numărul celulelor NK endometriale la fe-

meile la care se depistează un număr crescut de celule NK endometriale înaintea sarcinii, a fost considerat util în avortul recurent, glucocorticoizii inhibând producerea de citokine Th1 și stimulând secreția Th2 de către celulele prezentatoare de antigen și limfocitele T helper (37, 46). În 1983 a fost raportat efectul benefic al administrării prednisonului la gravide la care se decelase anticoagulant lupic (47). Deși studiul a inclus doar 6 femei, dintre care 4 diagnosticate cu lupus, ulterior majoritatea femeilor cu Ac anti-fosfolipici și sarcini pierdute în antecedente au fost tratate cu prednison, heparină (atât nefracționată cât și cu masa moleculară mică), doze mici de aspirină și doze mari de imunoglobuline administrate intravenos, în diferite combinații. Lockshin *et al*, 1989 a sugerat că prednisonul înrautăște prognosticul fetal la gravidele cu lupus și antecedente trombotice (48), studii ulterioare raportând asocierea cu morbiditate maternă semnificativă și creșterea incidenței nașterilor premature, adeseori legate de ruperea prematură a membranelor și preeclampsie (49,50,51).

Tentativele intervenționiste în avorturile recurente de cauză neprecizată au generat dezaprobarea cercetătorilor în domeniu, fiind apreciate ca lipsite de fundament științific și riscante atât pentru gravida cât și pentru fat (52).

Evaluarea statusului imun matern în vederea "corectării" anomaliilor imune care nu permit sarcinii să evolueze până la termen a fost interpretată drept o exploatare a vulnerabilității cuplurilor afectate de infertilitate sau avorturi recurente.

Specialiștii de la St Mary's Hospital Recurrent Miscarriage Clinic, din Londra, cea mai mare clinică de acest gen din Europa, recomandă abținerea de la orice tratament farmacologic în avorturile recurente de cauză neprecizată; psihoterapie și monitorizare intensă materno-fetala prin ecografie săptămânală, velocimetrie Doppler ale

cordonului ombilical repetate lunar, începând cu săptămâna 16, cardiocardiografie săptămânală după 24 de săptămâni, alături de încurajarea pacientelor și asigurarea unui mediu calm și protectiv, atitudine care reduce la 26% rata de pierdere a sarcinii următoare la femeile internate într-o astfel

de clinica comparativ cu 51% la cele care nu se internează (53).

Avortul recurent rămâne o patologie frustrantă pentru clinician și deprimantă pentru pacient; continuarea cercetărilor în acest domeniu ar putea aduce în viitor răspunsurile așteptate privind cauzele și tratamentul acestei afecțiuni.

BIBLIOGRAFIE

1. Regan L. Recurrent early pregnancy failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992; 4 (2): 220-228.
2. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994; 9 (7): 1328-1332.
3. Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update* 2002; 8 (5): 463-481.
4. Tulppala M, Palosuo T, Ramsay T, Miettinen A, Salone R, Ylikorkala O. A prospective study of 63 couples with a history of recurrent spontaneous abortion: contributing factors and outcome of subsequent pregnancies. *Hum Reprod* 1993; 8 (5): 764-770.
5. Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Maschiach S, Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001; 75 (4): 678-682.
6. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (7): 1309-1311.
7. Farquharson RG. *Miscarriage*. Wiltshire UK: Mark Allen Publishing Ltd, 2002.
8. Roberts JM, Macara LM, Chalmers EA, Smith GCS. Inter-assay variation in antiphospholipid antibody testing. *BJOG* 2002; 109 (3): 348-349.
9. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348 (9032): 913-916.
10. Rai R, Shlebak A, Cohgen H et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16 (5): 961-965.
11. Walker ID, Greaves M, Preston FE. Guideline: Investigation and Management of Heritable Thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114 (3): 512-528.
12. Griesshammer M, Heimpel H, Pearson TC. Essential thrombocythaemia and pregnancy. *Leuk Lymphoma* 1996; 22 (1): 57-63.
13. Wright CA, Tefferi A. A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 2001; 66 (3): 152-159.
14. Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG* 2000; 107 (12): 1471-1479.
15. Watson H, Kiddy DS, Hamilton-Fairley D et al. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. *Hum Reprod* 1993; 8 (6): 829-833.
16. Li TC, Ding SH, Anstie B, Tuckerman E, Wood K, Laird SM. The treatment of endometrial defect associated with recurrent miscarriage: a preliminary report. *Fertil Steril* 2001; 75 (2): 434-437.
17. Scholl TO, Reilly TM. Trace element and mineral nutrition in human pregnancy. In: Bodgen JD, Klevay LM editors. *Clinical Nutrition of the Essential Trace Elements and Minerals*. Totawa NJ: Humana Press, 2000, 115-138.
18. de Maeyer J, Schepens PJ, Jorens PG, Verstraete R. Exposure to pentachlorophenol as a possible cause of miscarriages. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102 (12): 1010-1011.

19. Dominguez-Rojas V, de Juanes-Pardo JR, Astasio-Arbiza P, Ortega-Molina P, Gordillo-Florencio E. Spontaneous abortion in a hospital population: are tobacco and coffee intake risk factors? *Eur J Epidemiol* 1994; 10 (6): 665-668.
20. Christiansen OB. A fresh look at the causes and treatments of recurrent miscarriage, especially its immunological aspects. *Hum Reprod Update* 1996; 2 (4): 271-293.
21. Eblen AC, Gercel-Taylor C, Shields LB, Sanfilippo JS, Nakajima ST, Taylor DD. Alterations in humoral immune responses associated with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2000; 73 (2): 305-313.
22. de Groot PG, Derksen RH. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (8): 1854-1860.
23. Bose P, Black S, Kadyrov M et al. Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191 (6): 2125-2131.
24. Bussen S, Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1995; 10 (11): 2938-2940.
25. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriages with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000; 15 (7): 1637-1639.
26. Wilson R, Maclean MA, Jenkins C, Kinnane D, Mooney J, Walker JJ. Abnormal immunoglobulin subclass patterns in women with a history of recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001; 76 (5): 915-917.
27. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interaction in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14 (7): 353-356.
28. Lim KJ, Odukoya OA, Ajjan RA, Li TC, Wheatman AP, Cooke ID. The role of T-helper cytokines in human reproduction. *Fertil Steril* 2000; 73 (1): 136-142.
29. Ntrivalas EI, Kwak-Kim JY, Gilman - Sachs A et al. Status of peripheral blood natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortions and infertility of unknown etiology. *Hum Reprod* 2001; 16 (5): 855-861.
30. Emmer PM, Nelen WL, Steegers EA, Hendriks JC, Veerhoek M, Joosten I. Peripheral natural killer cytotoxicity and CD56^{pos}CD16^{pos} cells increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000; 15 (5): 1163-1169.
31. Kotlan B, Fulop V, Padanyi A et al. High anti-paternal cytotoxic T-lymphocyte precursor frequencies in women with unexplained recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 2001; 16 (6): 1278-1285.
32. Makhseed M, Raghupathy R, Azizieh F, Omu A, Al-Shamali E, Ashkanani L. Th1 and Th2 cytokine profiles in recurrent aborters with successful pregnancy and with subsequent abortions. *Hum Reprod* 2001; 16 (20): 2219-2226.
33. Chaouat G, Ledee-Bataille N, Dubanchet S, Zourbas S, Sandra O, Martal J. TH1/TH2 paradigm in pregnancy: paradigm lost? Cytokines in pregnancy/early abortion: reexamining the TH1/TH2 paradigm. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 134 (2): 93-119.
34. Polgar K, Hill JA. Identification of the white blood cell populations responsible for Th1 immunity to trophoblast and the timing of the response in women with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53 (1): 59-64.
35. Quack KC, Vassiliadou N, Pudney J, Anderson DJ, Hill JA. Leukocyte activation in the decidua of chromosomally normal and abnormal fetuses from women with recurrent abortion. *Hum Reprod* 2001; 16 (5): 949-955.
36. Clifford K, Flanagan AM, Regan L. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Hum Reprod* 1999; 14 (11): 2727-2730.
37. Quenby S, Bates M, Doig T et al. Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999; 14 (9): 2386-2391.

38. Mowbray JF, Gibbins C, Liddell H, Reginald PW, Underwood JL, Beard RW. Controlled trial of treatment of recurrent abortions by immunisation with paternal cells. *Lancet* 1985; 1 (8435): 941-943.
39. Johnson PM, Chia KV, Hart CA, Griffith HB, Francis W. Trophoblast membrane infusion for unexplained recurrent miscarriage. *BJOG* 1988; 95 (4): 342-347.
40. Price M, Kelsberg G, Safranek S, Damitz B. Clinical inquiries. What treatments prevent miscarriage after recurrent pregnancy loss? *J Fam Pract* 2005; 54 (10): 892 - 894.
41. Nonaka T, Takakuwa K, Ooki I et al. Results of immunotherapy for patients with unexplained primary recurrent abortions—prospective non-randomized cohort study. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58 (6): 530-536.
42. Ghareh-Fard B, Zolghadri J, Foroughinia L, Tavazoo F, Samsami Dehaghani A. Effectiveness of leukocyte immunotherapy in primary recurrent spontaneous abortion. *Iran J Immunol* 2007; 4 (3): 173-178.
43. Chaichian S, Shoaee S, Saremi A, Pedar S, Firouzi F. Factors influencing success rate of leukocyte immunization and anti-paternal antibodies in spontaneous recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2007; 57 (3): 169-176.
44. Kotlan B, Padanyi A, Batorfi J et al. Alloimmune and autoimmune background in recurrent pregnancy loss - successful immunotherapy by intravenous immunoglobulin. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55 (5): 331-340.
45. Jablonowska B, Selbing A, Palfi M, Emerudh J, Kjellberg S, Lindton B. Prevention of recurrent spontaneous abortion by intravenous immunoglobulin: a double-blind placebo-controlled study. *Hum Reprod* 1999; 14 (3): 838-841.
46. Elenkov IJ. Glucocorticoids and Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sc.* 2004; 1024: 138-146
47. Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, Liggins GC. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant. *Lancet* 1983; 1 (8338): 1361-1363.
48. Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160 (2): 439-443.
49. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166 (2): 1318-1323.
50. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337 (3): 148-153.
51. Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, Hobart JM, Neerhof MG, Ragin A. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169 (6): 1411-1417.
52. Moffett A, Regan L, Braude P. Natural killer cells, miscarriage and infertility. *BMJ* 2004; 329 (7477): 1283-1285.
53. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12 (2): 387-389.

VALOAREA TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ÎN METASTAZELE GANGLIONARE CERVICALE

Raluca Neagu¹, V. Costinescu²

Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Spiridon" Iași

1 Clinica ORL

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

2 Disciplina de ORL

THE VALUE OF SURGICAL THERAPY IN CERVICAL NODAL METASTASES (Abstract): Aside from distant metastasis, cervical nodal metastases are the worst prognostic indicator for survival in patients with head and neck carcinoma. Presence of nodal metastases decreases survival by fifty percent. This paper refers to surgical therapy of cervical adenopathy known as the radical neck dissection, for clinically positive nodal metastases, follow by chemotherapy or radiotherapy depending on the primary tumor site. **Key words:** RADICAL NECK DISSECTION, SELECTIVE NECK DISECTION, CERVICAL METASTASES, NECK NODE METASTASES

Existența unui ganglion limfatic cervical poate reprezenta prima manifestare clinică a unei game largi de procese patologice benigne sau maligne, primare sau secundare, cu localizare în regiunea capului și gâtului sau mai rar la distanță.

În prezența unei adenopatii cervicale trebuie să avem în vedere :

- Diversitatea etiologică
- Simptomatologia
- Problemele legate de diagnosticul pozitiv și diferențial
- Evoluția și prognosticul
- Complicațiile importante pe care le pot declanșa cu sau fără tratament.

În condițiile dezvoltării oncologiei moderne ca specialitate și ținând cont că trebuie acționat la maximum și cât mai curând posibil, terapia chirurgicală considerată mult timp ca singura metodă curativă este utilizată astăzi în asociație cu alte tehnici cum ar fi radioterapia, chimioterapia, imunoterapia, dar își păstrează încă un loc im-

portant în tratamentul actual.

Prin urmare pentru a obține un număr cât mai mare de vindecări clinice pe o durată de timp îndelungată, tratamentul va fi complex, multimodal, aplicat în echipă.

Factorii care determină alegerea tratamentului țin de evaluarea adenopatiei, starea generală a pacientului și posibilitățile terapeutice :

1. Factori legați de adenopatie: etiologie, sediu, mărime.

2. Factori legați de starea generală a pacientului: vârstă, sex, afecțiuni coexistente, factori exogeni, consumul de alcool, fumat, profesie, situația socială și capacitatea psihică a pacientului care va trebui să coopereze la actul terapeutic.

3. Factorii legați de complicațiile tratamentului, rata vindecărilor, efectele secundare și capacitatea individului de a suporta durată tratamentul.

Suspiciunea de adenopatie care declanșează o metodologie complexă de diagnos-

tic, cu toate capcanele și erorile, poate fi infirmată sau confirmată.

În situația infirmării diagnosticului de multe ori bolnavul este pierdut din evidență, deși ar trebuie dispensarizat, deoarece de multe ori rezultatele negative la o primă examinare ale unui pacient "suspect", se dovedesc pozitive la examinările ulterioare. Pe de altă parte continuarea insistenței diagnostice poate să determine un efect nedorit care să creeze **cancerofobia**.

În situația în care s-a confirmat adenopatia și etiologia ei urmează etapa deciziei terapeutice, în sensul alegerii celui mai bun tratament care va fi individualizat la fiecare bolnav în parte, decizie rezultată în urma unei examinări efectuate de către chirurg, radiolog, anatomo-patolog. Bolnavul este astfel clasat după sistemul TNM (cel mai bine adaptat situației pentru a defini caracteristicile complexului tumoră-adenopatie).

Astăzi este unanim admis că toate cancerurile din sfera ORL sunt susceptibile de a se însoți pe parcursul evoluției de adenopatii cervicale.

Diversele modalități de tratament ilustrate de statistici pe un număr mare de cazuri, urmărite pe perioade mari de timp evidențiază acest fapt și concluzionează că:

- există un raport direct între frecvența metastazelor cervicale și caracteristicile struc-

turale ale rețelei limfatice de la nivelul organelor aero-digestive superioare;

- sistemul limfatic al gâtului prin caracteristicile sale trebuie să fie considerat în raport cu invazia limfatică prezentă sau posibilă ca un tot potențial capabil să primească metastaza în oricare din grupele sale.

Astfel există o anumită probabilitate ca tumorile unei regiuni să metastazeze în anumite grupe ganglionare. Medina în 1989 realizează o clasificare a metastazelor (tab. I) în funcție de grupele ganglionare (1).

Cercetările recente de imunologie arată că în cursul evoluției naturale a unui proces neoplazic există un predeterminism care poate fi schematizat:

- de ordin local (tumora crește un timp îndelungat fără a antrena metastaze),
- de ordin regional (tradus printr-un puseu ganglionar rapid, difuz, multifocal și voluminos), sau
- de ordin general, când de la primele simptome pot fi decelate metastaze generalizate.

În perioada de acalmie sau staționară a adenopatiei se vor aprecia caracteristicile acesteia, insistând asupra mărimii și fixității la planurile musculoaponevrotice, la tegument sau organul care a generat metastaza și care vor decide felul și ordinea terapiei de instituit.

TABELUL I
Clasificarea metastazelor (1)

Regiunile ganglionare cervicale	Localizarea metastazelor ganglionare	Localizarea tumorii primare
I	Ganglioni submentali Ganglioni submandibulari	Buză, porțiunea ant.planșeu bucal Limbă, palat, obraz
II	Ganglioni jugulodigastrici Ganglioni jugulari sup. Ganglioni cervicali post.	Oro-, rino-, hipofaringe, laringe, cavitate bucală Laringe, hipofaringe, tiroidă Rinofaringe
III	Ganglioni jugulari mijlocii	Tiroidă, esofag cervical
IV	Ganglioni jugulari inf. Ganglioni supraclaviculari	Tiroidă, esofag cervical Plămâni, tract GI, tract urogenital tiroidă, sân
V	Ganglioni ai triunghiului cervical posterior	Rinofaringe

Șansele terapeutice sunt mai mari dacă se intervine pe o adenopatie chiar voluminoasă, dar care a evoluat lent progresiv, decât pe o adenopatie extirpabilă, dar care a crescut rapid în volum.

Este unanim admis că tratamentul chirurgical îi revine rolul cel mai important în terapia metastazelor ganglionare cervicale mai mari de 4-6 cm, provenind de la organele aerodigestive superioare.

Astfel adenopatia metastatică poate apărea:

- concomitent cu cancerul de origine (mai ales în cancerul sinusului piriform sau al planșeului bucal), când se produce o tumoră cavitara ce se extirpă în monobloc;
- după tratamentul leziunii primare, chiar și la un interval de 5 ani (după laringectomie sau faringolaringectomie)
- după telecobaltoterapie (frecvent în cazul leziunilor epigloteice)
- adenopatia poate apare și controlateral după o evidare totală unilaterală, mai ales în localizările vestibulare sau
- concomitent cu o recidivă sau poate precede cancerul de origine (2).

Justificarea chirurgiei își găsește expresia cea mai elocventă în ineficiența parțială sau chiar totală în anumite tumori care nu sunt radiosensibile sau chimiosensibile. Astfel carcinoamele epidermoide ale laringelui și hipofaringelui dau metastaze ganglionare cervicale care sunt puțin radiosensibile, iar adenopatiile după epiteliome glandulare sau melanoame sunt radiorezistente (2). Dar s-a dovedit că așa-zisa radiosensibilitate a carcinoamelor nediferențiate este doar teoretică întrucât nu se realizează o sterilizare a metastazelor obținându-se o vindecare aparentă care de fapt constă într-o încetinire a ritmului de proliferare și a lipsei fenomenelor reactive ganglionare (3).
Tratamentul chirurgical se adresează atât adenopatiilor metastatice primare cât și celor secundare. Înainte de inițierea tratamentului chirurgical trebuie avut în vedere

stadializarea adenopatiei metastatice (în funcție de clasificarea TNM) și de extensia extracapsulară (aceasta fiind invers proporțională cu rata supraviețuirii la 5 ani).

În cazul pacienților cu adenopatie cervicală în stadiul N1, tratamentul chirurgical poate fi curativ în 90% din cazuri.

Pentru toate tumorile capului și gâtului se aplică următoarea clasificare în funcție de care se face stadializarea (American Academy of Otolaryngology) (4). În cadrul evaluării clinice trebuie măsurată dimensiunea actuală a ganglionilor. Este recunoscut că majoritatea maselor ganglionare mai mari de 3 cm diametru nu sunt ganglioni unici, ci reprezintă o confluarea a ganglionilor tumoralii în părțile moi ale gâtului. Există trei stadii de diagnostic clinic pozitiv N1, N2, N3. Folosirea subgrupelor a,b,c nu este absolut necesară dar este recomandată. Ganglionii liniei mediene sunt considerați ca ganglioni ipsilaterali.

Nx- Ganglionii regionali nu pot fi evaluați

N0- Absența metastazelor în ganglionii regionali

N1- Metastaze într-un singur ganglion limfatic ipsilateral, cu diametrul maxim = 3 cm.

N2- Metastaze într-un singur ganglion limfatic ipsilateral, mai mare de 3 cm dar mai mic de 6 cm, sau în mai mulți ganglioni limfatici ipsilaterali, dar nici unul mai mare de 6 cm în diametru, sau metastaze bilaterale sau în ganglionii controlaterali dar nici una mai mare de 6 cm diametrul.

N2a- Metastaze într-un singur ganglion limfatic ipsilateral mai mare de 3 cm dar mai mic de 6 cm diametrul maxim

N2b- Metastaze în mai mulți ganglioni limfatici ipsilaterali, dar nici unul cu diametrul maxim mai mare de 6 cm

N2c- Metastaze bilaterale sau în ganglionii controlaterali dar nici una cu diametrul maxim > 6 cm

N3- Metastaze ganglionare cu diametrul

maxim > 6 cm (4,5).

Tratamentul chirurgical al adenopatiilor abordează mai multe aspecte.

1. Tratamentul chirurgical propriu-zis al adenopatiei - se adresează doar anumitor grupe de pacienți, de regulă celor aflați în stadiile incipiente ale neoplaziilor. Se poate asocia cu alte tratamente adjuvante, iar rezultatele sunt bune.

2. Tratamentul chirurgical de reducere al volumului unei adenopatii - se aplică adenopatiilor mari, nerezecabile în totalitate, dar care beneficiază ulterior de terapii adjuvante pentru adenopatia restantă (limfom Burkitt).

3. Tratamentul chirurgical de urgență - pentru decompresia vaselor sau structurilor nervoase produsă de tumorile sau adenopatiile mari și pentru evitarea permeației tumorale în vasele sangvine care ar putea cauza hemoragii letale.

4. Tratamentul chirurgical paleativ - pentru durere și anormalități funcționale.

5. Tratamentul chirurgical de reconstrucție - cu rolul de a reabilita cosmetic pacienții (6).

Tratamentul chirurgical radical de la nivelul gâtului este cunoscut în literatură sub numele de neck dissection și reprezintă metoda terapeutică cea mai eficientă de îndepărtare a metastazelor ganglionare ale gâtului, fiind în prezent o intervenție de rutină. Prima referire de îndepărtare a țesutului limfatic de la nivelul gâtului îi aparține lui Crile în 1906, iar în 1911 a fost preluată de Gluck și Soerensen.

Intervenția constă în îndepărtarea în bloc a țesutului limfatic și adipos de la claviculă până la mandibulă și de la marginea anterioară a mușchiului trapez până la linia mediană a gâtului, excizându-se inclusiv mușchiul sternocleidomastoidian, omohiodian și venele jugulare. Termenul de radicală extinsă include și jumătatea corespunzătoare a glandei tiroide, glandei submaxilare și jumătății inferioare a glandei parotide.

Evidarea ganglionară conservatoare (Soarez, 1963) sau funcțională păstrează vena jugulară internă și mușchiul sternocleidomastoidian, fiind la fel de eficientă ca cea radicală dar mai puțin mutilantă. Dacă este nevoie se pot rezeca glanda submaxilară, jumătatea inferioară a glandei parotide și jumătate din glanda tiroidă. (4,5,6).

După American Committee for Head and Neck Surgery and Oncology, 1991 se descriu patru tipuri de evidări ganglionare-neck dissection.

1. Radical neck dissection - Evidare ganglionară radicală
2. Modified radical neck dissection - Evidare ganglionară radicală modificată
3. Selective neck dissection - Evidare ganglionară selectivă
4. Extended radical neck dissection - Evidare ganglionară radicală lărgită.

1. **RADICAL NECK DISSECTION** (fig. 1) - este considerată a fi metoda de bază a limfadenectomiilor cervicale, toate celelalte evidări ganglionare reprezintă una sau mai multe modificări aduse acestei metode și constă în extirparea tuturor grupelor ganglionare cervicale ipsilaterale și țesut adipos, de la marginea inferioară a mandibulei

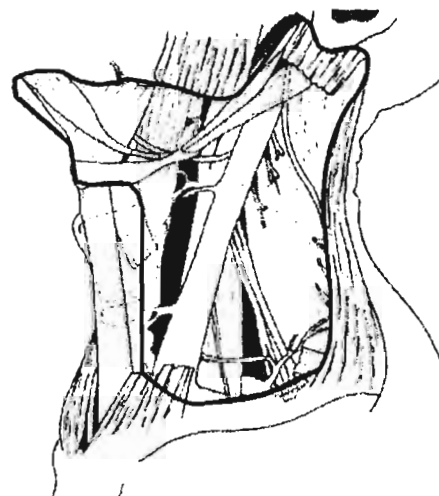


Fig. 1. Radical Neck Dissection (după Robbins K)

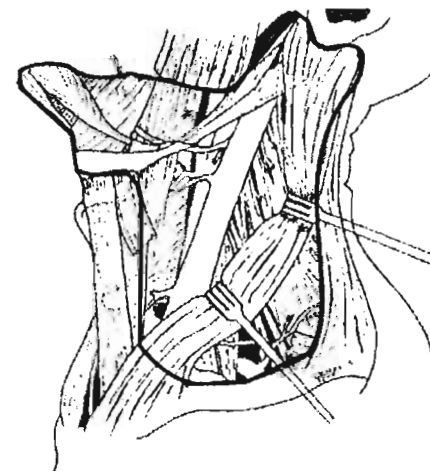


Fig. 2. Modified Radical Neck Dissection (cu păstrarea SCM, VJI, nerv spinal) (după Robbins K)

superior la marginea superioară a claviculei inferior, de la marginea anterioară a mușchiului trapez (posterior) până la linia mediană a gâtului (hioid și marginea laterală a mușchiului sternohioid), nervul spinal, mușchiul sternocleidomastoidian (SCM) și VJI (vena jugulară internă) sunt deasemenea extirpate, lăsând pe loc ganglionii suboccipitali, parotidieni, retrofaringieni, paratraheali sau mediastinali superiori.

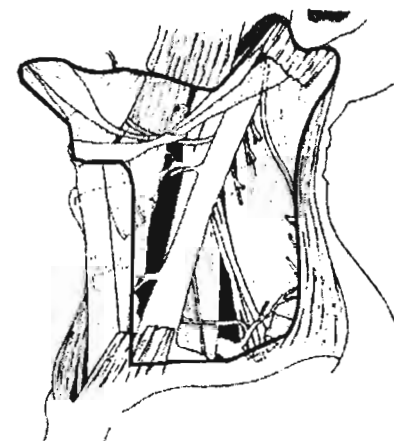


Fig. 4. Modified Radical Neck Dissection (cu conservarea nervului spinal și a VJI) (după Robbins K)

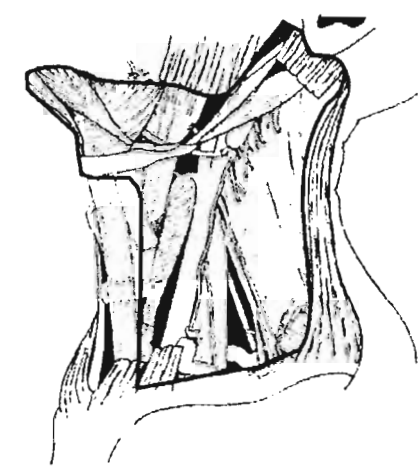


Fig. 3. Modified Radical Neck Dissection (cu conservarea n. spinal) (după Robbins K)

2. **MODIFIED RADICAL NECK DISSECTION** (fig. 2) - presupune excizia tuturor ganglionilor limfatici extirpați prin excizia radicală dar păstrând anumite structuri care nu fac parte din sistemul limfatic cervical cum ar fi SCM, VJI, nervul spinal. Acesta formă de evidare ganglionară este subclasificată de Medina în 3 subtipuri:

- Subtipul I (fig. 3) - cu conservarea nervului spinal

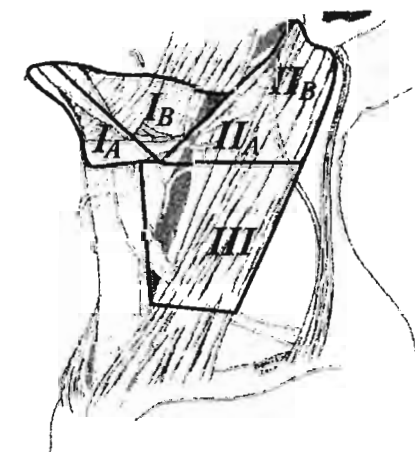


Fig. 5. Evidare supraomohiodiană (după Robbins K)

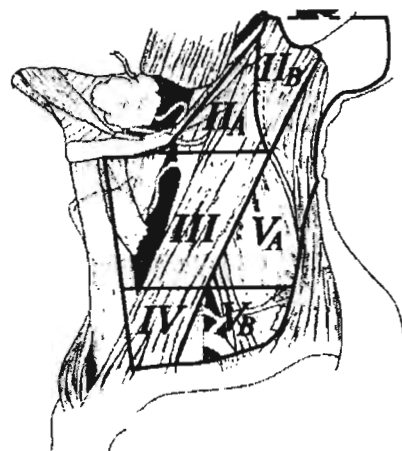


Fig. 6. Evidare posterolaterală (după Robbins K)

- Subtipul II (fig. 4) - cu conservarea nevului spinal și VII

- Subtipul III- cu conservarea nevului spinal, VII și SCM. Acest subtip se poate compara cu evidarea funcțională descrisă de Bocca (1,4).

3. **SELECTIVE NECK DISSECTION** - este definită ca orice tip de limfadenectomie cervicală care conservă unul sau mai multe grupuri ganglionare care sunt de regulă extirpate prin procedeul evidării radiale. Sunt descrise 4 subtipuri:

- evidarea supraomohidiană (fig. 5) - limita posterioară a evidării este marcată de ramurile cutanate ale plexului cervical și de marginea posterioară a SCM, iar limita inferioară este burta superioară a mușchiului omohidian acolo unde încrucișează VII.

- evidarea posterolaterală (fig. 6) - se referă la extirparea ganglionilor suboccipitali, retroauriculari și a țesutului limfatic, de la nivelul claviculei până la mușchiul digastric, limita posterioară fiind reprezentată de marginea anterioară a mușchiului trapez.

- evidarea laterală (fig. 7) - constă în extirparea țesutului limfatic de la nivelul mușchiului digastric până la nivelul cla-

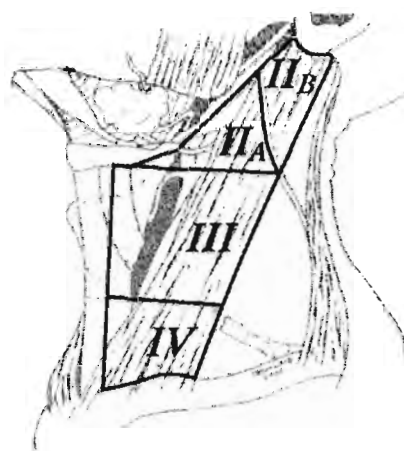


Fig. 7. Evidare laterală (după Robbins K)

viculei.

- evidarea anterioară (fig. 8) - extirparea ganglionilor limfatici de la osul hioid la furculița sternală, lateral până la teaca marilor vase.

4. **EXTENDED RADICAL NECK DISSECTION** (fig. 9) - este o evidare ganglionară lărgită (Guerrier), care extirpă structuri nelimfatice (artera carotidă, n. hipoglos, vag, mușchii parspinali) sau grupe ganglionare care nu au fost incluse în evidarea radicală clasică (ganglionii medias-tinali superiori, paratraheali, retrofarin-gieni, perifaciali) (6).

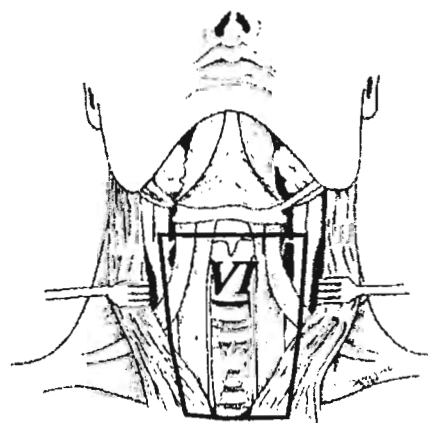


Fig. 8. Evidare anterioară (după Robbins K)

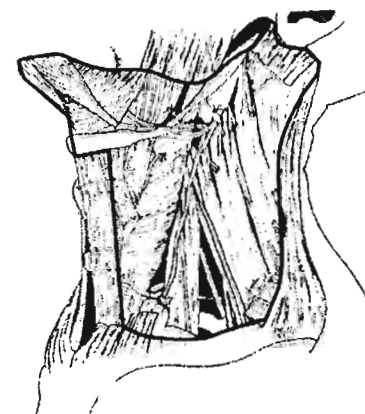


Fig. 9. Extended Radical Neck Dissection - cu rezecția arterei carotide comune și externe (după Robbins K)

CONCLUZII

Tratamentul carcinoamelor căilor aerodigestive superioare se bazează în primul rând pe chirurgie asociată sau nu cu radiochimioterapie, care permite obținerea unor rezultate favorabile în proporție de 70-80% în stadiile I-II ale tumorii primare, dar cu rezultate net inferioare în stadiile III-IV, de 30-35%. Exereza tumorii primare trebuie să fie completă, cu margini de siguranță oncologică de mai mulți mm în jur.

Rata supraviețuirii la 3 ani variază de la 50-80% pentru pacienții cu adenopatii diagnosticate în stadiul N1, între 30-50% pentru N2 și între 15-25% pentru N3 (6).

În formele inoperabile sunt utilizate radioterapia și chimioterapia, rezultatele fiind mediocre, acestea justificând încercarea de a găsi noi căi mai eficiente de tratament care să amelioreze evoluția bolii, presupunând folosirea pentru fiecare caz în parte a chimioterapiei fracționate sau asocierea de radio- cu chimioterapia. Chimo-

terapia a fost utilizată înainte de radioterapie (chimioterapie neo-adjuvantă), concomitent sau alternativ cu radioterapia și cel mai rar după radioterapie (adjuvantă). În cancerul capului și gâtului chimioterapia nu este un tratament curativ. Scopul major al administrării CHT concomitent cu RT este radiosensibilizarea țesutului tumoral și creșterea posibilităților de control local. Dozele totale medii folosite pentru cancerul capului și gâtului sunt cuprinse între 50 Gy în 3 săptămâni și 70 Gy în 7 săptămâni.

- Tumora primară și masele tumorale ganglionare ≥ 70 Gy (2 Gy/zi);

- Stațiile ganglionare cu risc scăzut de invazie = 50 Gy (2 Gy/zi).

Asocierea chirurgiei cu radioterapia a fost utilizată în scopul reducerii recidivelor locoregionale la pacienții cu cancer ale căilor aerodigestive superioare în stadii avansate. Procentul recidivelor scade după RT preoperatorie (7,8,9,10).

În acest context general al maladiei canceroase, se apreciază că în 50% din cazuri, metastaza ganglionară există din perioada infraclinică a cancerului și în foarte multe situații rămâne în afara resurselor terapeutice actuale când tumora ganglionară devine perceptibilă. Pentru celelalte situații, procedeele terapeutice clasice obțin un procent variabil de vindecări la distanță (peste 5 ani).

Statisticile elocvente arată că diagnosticul foarte precoce (sub 1 lună de la apariția clinică) și aplicarea imediată a terapiei reprezintă o garanție a succesului (după 2-6-12 luni, procentul de vindecări la distanță scade rapid), ambele fiind condiționate de instituirea tratamentului chirurgical al metastazelor ganglionare cervicale.

BIBLIOGRAFIE

1. Medina JE. A rational clasification of neck dissections. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1989; 100: 169-176.

- Gârbea Șt, Miloșescu P, Olariu B. *Patologie ORL*. București: Ed. Didactică și Pedagogică, 1980, 532-549.
- Portmann G. *Traite de technique operatoire Oto-Rhino-Laryngologique*. vol. 2. Paris: Masson, 1962, 893-909.
- Robbins K. *Pocket Guide to Neck Dissection and TNM Staging of Head and Neck Cancer*. Alexandria, VA: American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation Inc., 2001, 1-40.
- Cummings CW, Fredrickson JM, Krause CJ et al. *Otorinolaringology & Head and Neck Surgery*. 3rd ed. vol 3. Mosby, 1990, 1673-1819.
- Guerrier Y. *Traite de technique chirurgicale ORL et cervico-faciale*. vol. 4. Paris: Masson, 1980, 57-125.
- Wennerberg J. Pre versus post-operative radiotherapy of resectable squamous cell carcinoma of head and neck. *Acta Otolaryngol* 1995; 115 (4): 465-474.
- Bild E, Miron L. *Terapia cancerului - ghid practic. Elemente fundamentale de diagnostic și tratament multimodal*. Iași: Ed. Tehnopres, 2003, 10-120.
- Coster JR, Foote RL, Olsen KD, Jack SM, Schaid DJ, DeSanto LW. Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: indications for withholding radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 743-749.
- Schwarz D, Hamberger AD, Jesse RH Jr. The management of squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes in the clinical absence of a primary lesion by combined surgery and irradiation. *Cancer* 1981; 48: 1746-1748.

NOUTĂȚI

EFICIENȚA CLORHEXIDINEI GEL VERSUS CLORHEXIDINĂ SOLUȚIE ÎN TRATAREA OSTEITEI ALVEOLARE ÎN CAZUL TERAPIEI CHIRURGICALE A MOLARULUI III MANDIBULAR

Clorhexidina este un agent antimicrobian utilizat în prevenirea osteitei alveolare postextracționale, cariilor dentare și afecțiunilor parodontale. Există diferite forme de aplicare a clorhexidinei. Cea mai studiată formă este cea de soluție utilizată pentru clătiri orale. Recent, a devenit disponibilă clorhexidina sub formă de gel bioadeziv. Principalul său avantaj este acela că mărește bio-disponibilitatea clorhexidinei în zona de aplicare. Scopul studiului realizat de un grup de cercetători americani a fost acela de a compara eficiența clorhexidinei gel versus clorhexidină soluție în tratarea osteitei alveolare post-extracție a molarilor III mandibulari. Lotul de studiu (n = 41 pacienți) a avut aplicat gelul bioadeziv cu clorhexidină la nivelul plăgii postextracționale pe perioada primei săptămâni postoperator, iar lotul martor (n = 32 pacienți) a utilizat clătirile cu soluție de clorhexidină 0,12% pe toată durata perioadei amintite. Rezultatele obținute au arătat o scădere cu 70% a osteitei alveolare postextracționale la lotul de studiu (P = 0,040). La lotul martor s-a constatat o incidență de 25% a osteitei alveolare postextracționale, în timp ce la lotul de studiu incidența a fost de 7,5%. Aplicarea topică a clorhexidinei sub formă de gel bioadeziv pe plaga postextracțională, pe perioada primei săptămâni postoperator, poate scădea incidența osteitei alveolare după extracția molarilor III mandibulari (Hita-Iglesias P, Torres-Lagares D, Flores-Ruiz R, Magallanes-Abad N, Basallote-Gonzalez M, Gutierrez-Perez JL. Effectiveness of chlorhexidine gel versus chlorhexidine rinse in reducing alveolar osteitis in mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66 (3): 441-445).

Irina Grădinaru

CHIRURGIE

ACTUALITĂȚI

IMPACTUL PSIHO-SOCIAL LA COPILUL DE VÂRSTĂ ȘCOLARĂ SUFERIND DE DEFORMĂȚII ALE APARATULUI LOCOMOTOR

Ionica Ciortan¹, D.G. Goția², Stela Goția³

1 Centrul de sănătate "IOWEMED" Constanța
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

2 Clinica de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică Iași

3 Clinica a II-a Pediatrie Iași

THE PSYCHO-SOCIAL IMPACT OF THE LOCOMOTOR DEFORMATIONS IN SCHOOL-AGED CHILD (Abstract): Depending on their severity, congenital or acquired, the deformations of the locomotor system affect more or less the child's mental status. Adolescence is the time when their impact is most important. When the physical, mental or functional suffering become a disability, professional and psycho-social integration problems occur. The role of the team treating such a patient is to orientate him toward a specific job corresponding to his abilities, while the social services must support him in achieving this goal. The psychotherapist is the most important person in his fight against depression and, more important, suicide. **Key words:** PHYSICAL DEFORMATION, PSYCHOLOGICAL IMPACT, SOCIO-PROFESSIONAL INTEGRATION

Deficiențele fizice, ca de altfel toate celelalte deficiențe, sunt abateri de la normalitate prin dereglări morfo-funcționale care duc la instalarea unor dezechilibre și soluții nearmonioase.

În lipsa altor anomalii, copiii cu deficit fizic sunt normali din punct de vedere al capacității intelectuale, dar, prin situația lor de excepție și într-un mediu nefavorabil, personalitatea lor poate deveni fragilă. În aceste circumstanțe ei pot manifesta pronunțate note de frustrare și anxietate, conflicte și tensiuni interioare, sensibilitate și susceptibilități excesive. Toate acestea pot îngreuna adaptarea, relaționarea cu cei din jur și integrarea în viața socio-profesională (1).

Relația dintre copilul deficient și stilul de viață comportă două aspecte semnificative (2):

- diferența exercitată de handicap asupra

structurii vieții individului și asupra conturării unui profil superior specific. Destul de frecvent deficiența, incapacitatea și handicapul tind să devină elemente definitorii ale rolului social dominant, afectând organizarea vieții individuale și crearea unei logici specifice acesteia.

- deficiența sau incapacitatea antrenează o reducere a numărului de opțiuni în organizarea vieții.

Bolile aparatului locomotor la copil pot deveni grave, invalidante, prin nedepistarea la timp și tratarea necorespunzătoare (3).

Necunoașterea bolii, lipsa tratamentului sau tratamentul incomplet sau incorect duc la:

- incidența crescută a formelor grave, evolutive (4)

- complicații neurologice și organice (5)

- absenteism școlar

- reducerea calității vieții copilului și

familiei sale

- persistența și progresia deformațiilor (3)
- spitalizări prelungite și multiple
- tulburări psihologice la copiii cu imobilizări prelungite în ghips sau corsete ortopedice

- recuperare de durată (6)
- insomnii datorate portajului nocturn de aparate ortotice și ortopedice cu influență negativă asupra performanțelor școlare și asupra statusului psihic, labil la vârsta pubertară.

Pot exista situații de hipotonie musculară sau vicii de postură care să favorizeze instalarea unor situații patologice osteo-articulare cum ar fi deformări ale coloanei vertebrale (prin activitate sportivă insuficientă); aceasta se obiectivează și prin lipsa educației pentru sănătate (informarea populației) (7).

Referitor la activitatea sportivă a elevilor (insuficient efectuată în școli), este necesară aplicarea unui program special pe grupe de elevi în funcție de gravitatea deficiențelor fizice constatate în școli.

Invaliditatea locomotorie reprezintă disabilitatea oaselor, articulațiilor și musculaturii care pot duce la restricționarea mișcării membrilor sau la oricare altă postură anormală.

Toți copiii cu disabilități identificați și orientați spre serviciile de recuperare, au reușit să se integreze social și să ducă o viață normală (8).

Conceptul de „handicap” s-a născut din nevoia de depistare a dezavantajului social al anumitor persoane rezultat din raportarea capacităților acelor persoane la normele sociale sau la performanțele care în mod rezonabil ar putea fi așteptate de la ele (2).

Acest tip de dezavantaj reprezintă consecința și efectul diferitelor afecțiuni; prin urmare handicapul nu poate fi confundat cu cauzele, fie ele de ordin medical sau nemedical. Practic handicapul sau deficiența reprezintă pierderea de substanță sau

alterarea unei structuri ori funcții psihologice, fiziologice sau anatomice. Un handicap este evident când întâmpină obstacole materiale, culturale sau sociale.

Etiologic handicapul locomotor este o disabilitate rezultată din pierderea funcționării unui segment osteo-musculo-articular, astfel că persoana nu poate participa la activități sociale sau profesionale. Această invaliditate nu-l poate împiedica pe individ să-și folosească deprinderile și calitățile la un nivel optim posibil (8).

Handicapul constă în pierderea sau limitarea posibilităților de a participa „pe picior de egalitate” cu ceilalți indivizi la viața colectivității (9).

O „deficiență” corespunde oricărei pierderi de substanță sau alterare a unei structuri sau a unei funcții psihologice, fiziologice sau anatomice.

O „incapacitate” corespunde oricărei reduceri (rezultă ca urmare a unei deficiențe) parțială sau totală a capacității de a îndeplini activități în limitele considerate normale de o ființă umană.

Un „handicap” este un dezavantaj social pentru un individ, care rezultă dintr-o deficiență sau o incapacitate, care limitează sau interzice îndeplinirea unui rol normal (în raport cu vârsta, sexul, factorii sociali sau culturali) de către acea persoană (2,10).

Din aceasta reiese că handicapul depinde de relațiile persoanei cu mediul înconjurător. Faptul este evident atunci când se întâlnesc obstacole culturale, materiale sau sociale care le împiedică accesul la diverse servicii ale societății, disponibile pentru concetățenii săi.

Handicapurile fizice prezintă o mare varietate și pot afecta în grade diferite organismul, fiind sistematizate după diferite criterii (11):

- cauze interne: sunt determinate de procesele de creștere și dezvoltare anormale, de natura funcțiilor somatice, organice și psihice. Exemple: malformații congeni-

tale, boli degenerative neuro-musculare, scolioza idiopatică.

- cauze externe raportate la condițiile de mediu și viață. Exemplu: deficiențe variate posttraumatice.

- alte cauze: boli cronice, convalescențe lungi, intervenții chirurgicale diferite, debilitate fizică.

În producerea handicapurilor fizice pot interveni factori favorizanți care influențează în sens negativ starea de sănătate și funcționarea normală a organismelor, mai ales în perioada de creștere și dezvoltare activă a copilului (1,7):

- condiții inadecvate de igienă și viață
- regim alimentar necorespunzător
- deficitul de aer și lumină în locuință
- îmbrăcăminte incomodă, defectuos confecționată
- dormitul în paturi prea moi cu perne multe în care corpul se afundă și se curbează exagerat.

Depistarea și evaluarea școlarilor cu deficit locomotor are mare importanță. În perioada de creștere se observă o frecvență mare a abaterilor de la ținuta corectă a corpului numite atitudini vicioase (deficiențe), caracterizate prin accentuarea curburilor fiziologice ale coloanei vertebrale sau apariția unor curburi anormale însoțite de poziția incorectă a capului și gâtului, umerilor și abdomenului. Pe lângă deficitul estetic, aceste atitudini vicioase pot influența nefavorabil unele funcții organice ca de exemplu respirația, iar menținerea lor timp îndelungat poate să ducă la modificări ale tonusului și a lungimii mușchilor și ligamentelor, cât și la instalarea deviațiilor structurale a coloanei vertebrale (12). De aceea sunt importante măsurile profilactice:

- selectarea școlarilor cu risc prin screening efectuat de medicul școlar și bilanț anual efectuat de medicul de familie
- interzicerea purtării ghiozdanului în aceeași mână; purtarea unui rucsac cu

greutate mai mare de 10% din greutatea copilului poate duce la apariția deviațiilor vertebrale

- recomandarea sporturilor ușoare
- corectarea la timp a deficiențelor senzoriale (auz, văz) sau fizice (un membru inferior mai scurt)
- creșterea rolului medicului de familie în efectuarea educației sanitare a familiei

Deviațiile funcționale (atitudinile vicioase) ale coloanei vertebrale ca și cele structurale incipiente (fără tendință evolutivă evidentă) pot fi corectate în majoritatea cazurilor sau oprite în evoluție prin kinetoterapie.

Prin definiție persoanele cu handicap figurează printre populațiile dezavantajate, „ținte” ale unor măsuri speciale de protecție socială. De aici rezultă că nivelul calității vieții lor se află în raporturi strânse cu toate tipurile de intervenții ale colectivității (2).

Apartenența la categoria persoanelor în dificultate a antrenat numeroase reacții ale sistemului social, printre care și tendințele de reglementare juridică.

IMPACTUL PSIHOLOGIC

Adaptarea psihologică a bolnavului (acomodarea) față de diformitatea sa mai mult sau mai puțin inestetică, față de toleranța sa la toate etapele tratamentului (ghips, corset ortopedic, eventual intervenție chirurgicală) este o perioadă importantă, dificilă și lent realizabilă, de care trebuie ținut seama înainte de aplicarea tratamentului (13,14).

Momentele psihologice dificile (apariția problemelor emoționale) sunt (14):

- în timpul unei consultații, când este anunțat tratamentul prin corset (idee greu de suportat de către pacient și familie)
- a doua confruntare greu de acceptat este primirea corsetului
- a treia etapă dificilă este purtarea corsetului în clasă și noaptea

Toleranța este mai ușoară la copiii mai

mici, dificultățile crescând la apropierea pubertății când pot apare situații conflictuale familiale, când rolul psihoterapeutului este deosebit de important. Psihoterapia în aceste situații se efectuează treptat, pe o perioadă lungă de timp, pentru combaterea suferinței și a anxietății (15).

Integrarea persoanelor cu handicap este sarcina nu numai a statului, ci și a întregii societăți, a tuturor membrilor, reprezentanților și instituțiilor. Considerația pentru persoanele cu handicap nu trebuie să constituie numai responsabilitatea familiei, prietenilor și vecinilor. Discriminarea handicapatilor poate genera dezastre psihologice. Deseori această discriminare îi face să se izoleze; este necesară promovarea non-discriminării. Tinerii trebuie educați în acest sens, astfel ca disabilitatea să nu devină un handicap (16,17). Atitudinea publică față de condiția de invalid este cel mai greu de suportat. Uneori este o atitudine stereotipică naturală (8).

Toți membrii societății trebuie să fie vigilenți cu toate formele de intoleranță, realizând că și ei au datoria de a permite persoanelor aflate în suferință participarea pe cât posibil mai normală la viața comunitară. Ei trebuie integrați în activitățile generale și obișnuite ale existenței pentru evitarea sentimentului de inutilitate și de frustrare (18).

Relația medic-pacient și medic-părinți este primordială. Dificultăți de comunicare se ivesc în următoarele împrejurări:

- limbajul folosit de medic conține prea mulți termeni medicali
- intervenție nefastă a personalului ajutător needucat din punct de vedere medical
- nivelul general de pregătire pentru sănătate al populației este scăzut
- nu sunt aplicate programe de educare flexibile, adaptate la nivelul diferitelor segmente ale populației.

Imaginea „de sine” este o problemă care derivă din existența deficiențelor. La

persoanele cu handicap fizic imaginea de sine este impregnată cu elemente specifice care rezultă din caracteristicile handicapante și din conflictul psihologic cu lumea.

Cunoașterea și acceptarea de sine sunt variabile fundamentale în funcționarea și adaptarea optimă la mediul social, în menținerea sănătății mentale și emoționale. Familia și școala devin astfel locul predilect unde copilul începe să se descopere pe sine, să își contureze o imagine despre propria persoană și să își dezvolte încrederea în sine (19). Respectul, aprecierea și recompensa sunt stimuli care încurajează dezvoltarea personală, previn și remediază atitudini și comportamente deficitare sau problematice. Conform psihologiei umaniste dezvoltată de Karl Rogers și Abraham Maslow, „fiecare persoană este valoroasă în sine”. Prin natura sa omul are capacitatea de a se dezvolta și de a-și alege propriul destin, de a-și valida calitățile și caracteristicile pozitive în măsura în care mediul îi crează condițiile de actualizare a sinelui (20).

Dezvoltarea personală este favorizată de acceptarea necondiționată, indiferent de performanțe, precum și de gândirea pozitivă, adică convingerea că fiecare persoană are ceva bun. Odată cu vârsta se dezvoltă cunoașterea de sine influențată de experiențele de viață. Cunoașterea de sine este un proces cognitiv, afectiv și motivațional individual, suportă influențe puternice de mediu și este un act principal, dominant, chiar exclusiv individual (19,21).

Imaginea de sine este un proces de durată care debutează în copilărie și se structurează în adolescență, iar pe parcursul vieții se modifică permanent (22,23).

La copiii cu deficit locomotor s-au observat modificări rigide și fragilități ale conduitei verbale (9,24).

Efectele negative ale *complexului de inferioritate* asupra imaginii de sine și a personalității în general, apar ori de câte ori vorbim de trăirea stării de handicap,

adică atunci când pacientul face comparații defavorabile în ceea ce îl privește (între realitatea posibilităților sale și nivelul ideal) sau între limitările impuse de deficiență și independența afișată permanent de cei normali. Acest fenomen devine mai pregnant în cazul adolescenților cu handicap fizic (15,18,20).

Odată cu pubertatea și adolescența apare „nașterea psihologică a individului”. Afirmția nu ține de faptul că perioada copilăriei nu ar fi la fel de importantă pentru formarea personalității, ci pentru că la adolescență imaginea corporală devine critică datorită schimbărilor de siluetă, fizionomie și ținută. Adolescenții sunt foarte sensibili în ceea ce privește aspectul fizic și impresia pe care o lasă celor din grupul din care fac parte. Caracteristică copiilor și adolescenților cu handicap locomotor se dovedește a fi hipersensibilitatea (25,26). Proiecția viitorului lor este plină de insatisfacție și insecuritate.

Capacitatea de recuperare naturală este întâlnită la toate vârstele, dar în copilărie este foarte activă. Pe această capacitate se sprijină mijloacele de recuperare. Depășirea hipersensibilității și a altor bariere de integrare socio-familială și școlară, specifice copilului și adolescentului, se realizează cu ajutorul mijloacelor terapeutice: tehnici cognitive-comportamentale, tehnici existențiale, ludo-terapia (terapia prin joacă), psicoanaliza, psihoterapia.

Nu trebuie uitat faptul că mare parte dintre persoanele cu deficiențe sau incapacități sunt caracterizate și de o componentă psihică defavorabilă a cărei expresie cea mai frecventă este *depresia*. În condițiile existenței depresiei apare și afectarea capacității de a raționa în mod competent. Pe lângă depresie apare sentimentul de izolare, de inutilitate și în unele cazuri nefericite, suicidul (27). Tratamentul depresiei constă în psihoterapie cu sau fără asociere medicamentoasă.

Orientarea școlară și profesională a copiilor cu handicap locomotor este afectată de deficiență deoarece anumite instituții de învățământ nu le pot fi accesibile din punct de vedere fizic. Educația școlară trebuie să permită persoanelor cu deficiențe:

- atingerea unui nivel de dezvoltare cât mai ridicat
- să țină cont de incapacitatea lor și să fie folosite mijloace de ajutor care să faciliteze studiul
- să accepte handicapul lor și să îi ajute să depășească obstacolele pe care le întâmpină.

Educația copiilor cu handicap necesită un program pedagogic, educațional și terapeutic global. Părinții trebuie să creeze un mediu favorabil pentru copii lor. Fără cooperarea părinților copii nu pot fi ajutați. Educatorii trebuie să încerce să determine părinții pentru a-și aduce copiii în cadrul unor programe speciale. Colaborarea între școală și familie este indispensabilă.

Orientarea profesională a tinerilor este responsabilitatea medicilor, a școlii și a familiei. Tinerii necalificați trebuie îndrumați spre profesii legate de aspirațiile și posibilitățile lor fizico-psihice. Orientarea profesională trebuie să cuprindă o analiză a situației medicale, psihologice și sociale a copiilor cu handicap și a evoluției lor probabile. Serviciile sau centrele de orientare profesională trebuie să dispună de personal calificat care să lucreze în echipe multidisciplinare. Echipa trebuie să cuprindă un consilier de orientare, un medic, un asistent social și un psiholog.

Readaptarea medicală tinde să reducă sechelele infirmității și să restabilească funcțiile fizice. Metodele fizico-terapeutice aplicate cât mai precoce în recuperarea musculaturii afectate și întărirea celei intacte, vizează readaptarea motorie înainte de instalarea sechelelor ireversibile.

Trebuie subliniată importanța introducerii kinetoprofilaxiei prin specialiști în

școli și licee, precum și faptul că procesul de educare a posturilor corecte trebuie să înceapă din timp și să continue pe întreaga durată a școlarizării.

BIBLIOGRAFIE

1. Șchiopu U. *Psihologia vârștelor*. București: Ed. Didactică și Pedagogică, 1997.
2. Manea L. *Protecția socială a persoanelor cu handicap*. București: Casa de Editură și Presă, 2000.
3. Karol LA, Johnston CE, Browne RH, Madison M. Progression of curve in boys who have idiopathic scoliosis. *J Bone J Surg* 1998; 75: 1804-1810.
4. Jianu M. *Atlas color de ortopedie pediatrică*. București: Ed. Tridona, 2003.
5. Schneider E, Niethard FU, Schick H, Carstens C, Pfeil J. Ergebnisse neurologischer Untersuchungen mit somatosensorisch evozierten potentialen (SSEP) bei kinder und jugendlichen. *Z Orthop* 1999; 129: 355-361.
6. Goția S, Ailioaie C, Ailioaie L. *Boli reumatismale și kinetoterapia la copil*. Iași: Ed. Tehnopress, 2004.
7. Miu N. *Tratat de medicina adolescentului*. Cluj-Napoca: Casa Cărții de știință, 1999.
8. Stopka CB, Sullivan P. *Mainstreaming Disabled Children into Physical Education: Adapted Equipment Ideas to Make It Happen*. Dubuque: Kendal-Hunt, 1992.
9. Buică C. *Bazele defectologiei*. București: Ed. Aramis Print, 2004.
10. Minaire P, Cherpin J. Measurement of handicap in the community: a microsurvey in a French village. *World Health Stat Q* 1989; 42 (3): 167-176.
11. Luban-Plozza B, Poldinger W, Kroger F. *Boli psihosomatice în practica medicală*. București: Ed. Medicală, 2000.
12. Marcu V. *Masaj și kinetoterapie*. București: Ed. Sport-Turism, 1983.
13. Dubousset JF. *Indications thérapeutiques chez l'enfant et l'adolescent*. Paris: Expansion Scientifique Française, 1986, 65-112.
14. Bürger-Wagner A. *Reeducation en orthopedie pediatrique*. Paris: Masson, 1991.
15. Neamțu C. *Devianța școlară*. Iași: Ed. Polirom, 2003.
16. Verza E. *Elemente de psihopedagogia handicapatilor*. București: Tipografia Universității, 1990.
17. Bândilă A, Rusu C. *Handicap și readaptare – dicționar selectiv*. București: Ed. Pro Humanitate, 1999.
18. Popovici DV. *Dezvoltarea comunicării la copiii cu deficiențe*. București: Ed. Humanitas, 2000.
19. Balan A. *Consiliere educațională. Ghid metodologic pentru orele de consiliere și dirigenție*. Cluj-Napoca: Ed. Ardealul, 2001.
20. Adler A. *Cunoașterea omului*. București: Ed. Iri, 1996.
21. Enăchescu C. *Experiența vieții anterioare și cunoașterea de sine (de la Socrate la Freud)*. București: Ed. Fast Print, 1997.
22. Vera L, Leveau J. *Therapie cognitivo-comportamentales en psychiatrie infanto-juvenile*. Paris: Masson, 1990.
23. Clarkson E. *The Handbook of Psychotherapy*. London: Springer-Verlag, 1998.
24. Olteanu A, Lupu V, Miu A. *Neurofiziologia comportamentului uman*. Cluj-Napoca: Presa Universitară Clujeană, 2001.
25. Buchta RM. Gambling among adolescents. *Clin Pediatr* 1995; 34 (7): 346-348.
26. Dobrescu I. *Psihologia copilului și adolescentului*. București: Ed. Medicală, 2003.
27. Popescu-Neveanu P. *Dicționar de psihologie*. București: Ed. Albatros, 1978.

ENDOMETRIOZA PARIETALĂ ABDOMINALĂ DUPĂ CHIRURGIA GINECOLOGICĂ: UN DIAGNOSTIC SUBAPRECIAT ÎN CHIRURGIA GENERALĂ

D. Vintilă¹, C.N. Neacșu¹, Paula Popa², N. Vlad¹, E. Târcoveanu¹,
Șt. O. Georgescu¹, N. Dănilă¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Chirurgie
Spitalul Clinic Județean de Urgențe "Sf. Spiridon" Iași
2 Clinica I Chirurgie

ABDOMINAL WALL ENDOMETRIOSIS AFTER GYNECOLOGIC PROCEDURES: AN UNDERAPPRECIATED DIAGNOSIS IN GENERAL SURGERY (Abstract). Incisional endometriosis is a clinical entity described in the gynecologic literature but it is not well recognized among general surgeons. The preoperative diagnosis is often mistaken for a suture granuloma, abscess, lipoma, cyst or incisional hernia. **Material and method:** This is a retrospective review of six cases of incisional endometriosis in our hospital aimed at determining which, if any, factors would suggest the diagnosis preoperatively. All general surgery patients with a diagnosis of endometriosis in their pathology specimens from January 1990 to February 2006 were reviewed. **Results:** All six patients had previous cesarean sections through either a Pfannenstiel (n=4) or lower midline (n=2) incision. Ages ranged from 28 to 43 years (mean 34.3 years). All patients presented with a palpable painful lesion located in the area of cesarean section incision. Three of the patients had a change in symptoms with their menstrual cycle. The duration of symptoms ranged between 2 months to 6 years. All patients underwent surgical excision. The size of the excised endometrioma ranged from 3 cm to 9 cm (mean 5.3 cm). **Conclusion:** Incisional endometriosis seems to be common in women with a history of cesarean section. Most patients presented with a painful abdominal mass. Three patients presented cyclic changes in pain and size of the mass with menses, but this may be due to physician's lack of awareness and questioning. The management of choice is to remove the lesion completely even if fascial excision is required. **Key words:** INCISIONAL ENDOMETRIOSIS

Existența țesutului funcțional endometrial în afara cavității uterine a fost descrisă prima dată în 1900 (1). Acest țesut ectopic, denumit endometrioză, se localizează cel mai frecvent în pelvis, interesând ovarul, fundul de sac Douglas și peritoneul (2), dar au fost descrise în literatură și localizări extrapelvine (3). În 1956 au fost publicate în literatura ginecologică primele cazuri de endometrioză localizată la nivelul cicatricii

postcezariană (4). În literatura chirurgicală, primul caz de endometriom la nivelul unei cicatrice postcezariană a fost publicat în 1975 (3).

Majoritatea datelor din literatura chirurgicală sugerează că diagnosticul preoperator al acestei afecțiuni este dificil, frecvent confundându-se cu eventrațiile, granulomele de fir, abcesele sau lipoamele (2,5,6,7,8,9).

MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu retrospectiv ce acoperă intervalul ianuarie 1990 – februarie 2006, reținând foile de observație și protocoalele operatorii a șase paciente diagnosticate histopatologic cu endometrioza parietală abdominală. Am urmărit în special datele privind vârsta, tipul inciziei, simptomatologia la prezentare, diagnosticul preoperator și tratamentul.

REZULTATE

Evoluția de la debutul simptomatologiei a fost variabilă între 2 luni și 6 ani. Vârsta pacientelor a fost cuprinsă între 28 și 43

ani cu o medie de 34,3 ani. Patru bolnave prezentau incizie Pfannenstiel, iar celelalte două, incizii mediane subombilicale. Simptomul comun a fost prezența unei formațiuni dureroase palpabile localizate pe topografia inciziei pentru operația cezariană. Intervalul dintre operația cezariană și debutul simptomatologiei a fost variabil între 1 an și 5 ani. Diagnosticul corect preoperator a fost stabilit doar la o pacientă. Toate bolnavele au beneficiat de tratament chirurgical constând în extirparea formațiunii (tab. I).

DISCUȚII

Existența endometrioamelor a fost descrisă în aproape toate regiunile corpului

TABELUL I

Cazurile de endometrioza incizională tratate în Clinica I Chirurgie între 1990-2006

Vârsta	Simptomul dominant	Dimensiuni (cm)	Diagnostic preoperator	Durata simptomatologiei	Explorări cu scop diagnostic	Tratament
34	Formațiune dureroasă pe topografia cicatricei postcezariană	5	Granulom de fir	2 luni	Nu	Excizie
29	Formațiune pe topografia cicatricei postcezariană cu durere ce se accentuează la menstruație	6	Endometrioza	1,5 ani	Ecografie abdominală, pelvis și părți moi	Excizie
37	Formațiune dureroasă pe topografia cicatricei postcezariană	3	Lipom	4 ani	Nu	Excizie
28	Formațiune pe topografia cicatricei postcezariană cu durere ce se accentuează la menstruație	4	Eventrație ireductibilă	2 ani	Nu	Excizie
43	Formațiune dureroasă pe topografia cicatricei postcezariană	9	Tumora parietală de natură neprecizată	6 ani	1. Ecografie abdominală, pelvis și părți moi 2. CT	Excizie
35	Formațiune pe topografia cicatricei postcezariană cu durere ce se accentuează la menstruație	5	Eventrație ireductibilă	8 luni	Nu	Excizie

(7). De asemenea, endometrioza a fost depistată la nivelul oricăror incizii care predispon la contactul peretelui abdominal cu țesutul endometrial: epiziotomie (10), histerotomie (11), sarcină ectopică (12), laparoscopie (13), ligaturi tubare (10) și operații cezariene (7,9,10). Adevărata incidență a endometriozei parietale abdominale postoperatorii este dificil de apreciat, fiind estimată la circa 0,03 % până la 0,15 % (1,7).

Endometrioza intrapelvină poate fi consecința menstruației retrograde, maturării extrauterine a unor celule primordiale restante din embriogeneza sau diseminării hematogene și/sau limfatice a celulelor endometriale (7). Endometrioza extrapelvină documentată la nivelul plămânului, pielii și extremităților, *fără legătură cu o intervenție asupra uterului*, ar fi rezultatul diseminării hematogene și/sau limfatice a țesutului endometrial (14,15). Endometrioamele de la nivelul cicatricelor postoperatorii se pare că sunt rezultatul inoculării directe a fasciei parietale abdominale sau țesutului subcutanat cu celule endometriale. Această teorie a fost demonstrată experimental, inocularea de sânge menstrual în peretele abdominal determinând endometrioza subcutanată (16).

În literatura ginecologică se relevă faptul că afirmarea preoperatorie a diagnosticului de endometrioza incizională nu ridică mari dificultăți (1,4). În general se discută despre o fostă gravidă ce prezintă o formațiune nodulară dureroasă la nivelul cicatricei postoperatorii, simptomatologia fiind corelată cu menstruațiile. Dimpotrivă, în literatura chirurgicală se subliniază că diagnosticul preoperator este deseori incorect (5,6,7,8,9). În seria noastră diagnosticul preoperator a fost stabilit într-un singur caz (16,6%) de către un chirurg ce a mai văzut o patologie similară la alte două paciente (una din serviciul nostru, iar cealaltă dintr-un serviciu de obstetrică-ginecologie). Celelalte cinci paciente au fost diagnosticate preoperator cu: granulom de fir (1 caz),

lipom (1 caz), eventrație (2 cazuri) și tumora parietală de natură neprecizată (1 caz). Există două cazuri nediagnosticate preoperator, dar în ale căror foi de observație este menționată accentuarea simptomatologiei la menstruație. În literatură se menționează acest caracter ciclic ce este mai frecvent în cazul evoluțiilor îndelungate (17). În studiul nostru, pacientele care au menționat corelația dintre intensitatea durerii și ciclul menstrual au avut o perioadă de evoluție de la debut cuprinsă între 8 luni și 2 ani.

În stabilirea diagnosticului sunt utile *computer-tomografia (CT)* și *ecografia*, ce permit diferențierea de o eventrație, dar nu pot preciza cu certitudine natura tumorii (18,19). În lotul nostru, în urma diagnosticului de eventrație, lipom și granulom de fir, nu s-a considerat necesară efectuarea unui examen imagistic preoperator. Ecografia s-a efectuat într-un caz etichetat ca endometrioza pe baza elementelor clinice, iar ecografia și CT pentru o tumora de natură neprecizată. *Puncția-biopsie* este de asemenea utilă în cazul suspiciunii unei malignități (20).

Această afecțiune beneficiază de tratament medical și chirurgical. *Tratamentul medicamentos* constă în administrarea de antigonadotropină (7), în endometrioza incizională determinând doar o temporară ameliorare a simptomelor, fără a conduce la dispariția formațiunii. În plus, întreruperea tratamentului conduce la reapariția simptomelor. De asemenea, această medicație are proprietăți androgenice, efecte secundare ca amenoreea, creșterea ponderală, hirsutismul sau acneea, scăzând complianța terapiei (21). *Tratamentul chirurgical* implică excizia în totalitate a leziunii, până în țesut sănătos pentru a preveni recidiva. Pentru a atinge acest deziderat se impune uneori excizia aponevrotică, iar defectele parietale mari trebuie refăcute cu proteză (20). Sunt menționate recidive tratate însă

cu succes printr-o nouă excizie (7,22). În cazuistica noastră nu am întâlnit recurențe.

CONCLUZII

Specialiștii de chirurgie generală sunt rareori implicați în managementul leziunilor apărute la nivelul cicatricelor după intervenții ginecologice, diagnosticul preoperator al endometriozei de la acest nivel fiind de regulă eronat, cel mai probabil din

cauza nevizării asupra existenței acestei patologii. Prezența unei formațiuni la nivelul unei cicatrici provocate de o intervenție ginecologică, cu simptomatologie accentuată la menstruație, ar fi elementele patognomonice pentru diagnosticul preoperator. Atunci când diagnosticul preoperator s-a stabilit prin criterii clinice, explorarea imagistică ar fi indicată doar pentru a exclude alte afecțiuni.

BIBLIOGRAFIE

- Gordon CW, Singh KB. Cesarean scar endometriosis: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 42: 89-95.
- Seydel AS, Sickel JZ, Warner ED, Sax HC. Extrapelvic endometriosis: diagnosis and treatment. *Am J Surg* 1996; 171: 2239-2241.
- Franklin RR, Navarro C. Extragenital endometriosis. In: Chanda DV, Buttram VC Jr editors. *Current Concepts in Endometriosis*. New York: A Liss, 1990, 289.
- Nora E, Meyer E, Carbonera P. Ectopic endometrium in abdominal scars following cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1956; 71: 876-884.
- Wolf Y, Haddad R, Werbin N et al. Endometriosis in abdominal scars: a diagnostic pitfall. *Am Surg* 1996; 62: 1042-1044.
- Firilas A, Soi A, Max M. Abdominal incisional endometriomas. *Am Surg* 1994; 60: 259-261.
- Nirula R, Greaney G. Incisional endometriosis: an underappreciated diagnosis in general surgery. *J Am Coll Surg* 2000; 190 (4): 404-407.
- Khammash MR, Omari AK, Gasaimh GR, Bani-Hani KE. Abdominal wall endometriosis. An overlooked diagnosis. *Saudi Med J* 2003; 24 (5): 523-525.
- Blanco RG, Parithivel VS, Shah Ak et al. Abdominal wall endometriomas. *Am J Surg* 2003; 185 (6): 596-598.
- Gunes M, Kayikcioglu F, Ozturkoglu E, Haberal A. Incisional endometriosis after cesarean section, episiotomy and other gynecologic procedures. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31 (5): 471-475.
- Brenner C, Wohlgemuth S. Scar endometriosis. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 538-540.
- Steck WD, Helwig EB. Cutaneous endometriosis. *JAMA* 1965; 191: 167-170.
- Sirito R, Puppo A, Centurioni MG, Gustavino G. Incisional hernia on the 5-mm trocar port site and subsequent wall endometriosis on the same site: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193 (3 pt 1): 878-880.
- Javert CT. Pathogenesis of endometriosis based on endometrial homeoplasia direct extension, exfoliation and implantation, lymphomatic and hematogenous metastasis. *Cancer* 1949; 2: 399-410.
- Javert CT. The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note of coexisting vascular involvement. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 76: 783-789.
- Ridley JH, Edwards K. Experimental endometriosis in the human. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 76: 783-789.
- Karon J, Owczarek A, Gwiazdowska B, Patek J. Analysis of endometriosis cases from 10-years of surgical material. *Wiad Lek* 1993; 46: 199-200.
- Merran S, Karila-Cohen P. Incisional subcutaneous endometrioma of the abdominal wall: report of two cases. *J Radiol* 2004; 85 (4 Pt 1): 409-410.
- Haim N, Shapiro-Feinberg M, Zissin R. Incisional endometriomas: CT findings. *Emerg Radiol* 2005; 11 (3): 162-163.

- Griffin JB, Betsill WL. Subcutaneous endometriosis diagnosed by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1985; 29: 584-588.
- Purvis RS, Tying SK. Cutaneous and subcutaneous endometriosis, surgical and hormonal therapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20: 693-695.
- Steck WD, Helwig EB. Cutaneous endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1966; 9: 373-383.

NOUTĂȚI

TRATAMENTUL ENZIMATIC O NOUĂ ȚINTĂ ÎN CANCERUL DE COLON ȘI ALTE BOLI

Mutațiile la nivelul unei proteine cheie dintr-o genă pot fi responsabile de anumite boli – cancer, diabet zaharat, boli cardiace. Această verigă poate fi ținta pentru noi tratamente. În februarie 2008, Philip Cole și Ronen Marmorstein publică rezultatele studiilor asupra unei proteine numită p300/CBP cu rol enzimatic, implicată în activarea genelor printr-o reacție de acetilare. Mutațiile la nivelul p300/CBP se întâlnesc la pacienții cu cancer de colon, sân, pancreas și prostată. Cercetătorii susțin că inhibarea selectivă printr-o substanță a p300/CBP poate fi un nou tratament în cancerul de colon. Un inhibitor al p300/CBP a fost găsit de Cole și colaboratorii încă de acum 10 ani, dar acesta s-a dovedit a fi inactiv la om. În studiul de față cercetătorii utilizează tehnici de cristalografie cu raze X pentru a desluși cum acționează proteina p300/CBP. Aplicațiile clinice ale studiului ar fi acelea de a găsi un inhibitor al p300/CBP care poate funcționa și în celulele umane ca un medicament anticancer. Funcționarea normală a p300/CBP este indispensabilă și pentru reglarea secreției de insulină și pentru funcția cardiacă normală. Prin urmare, agenții care pot regla activitatea p300/CBP vor fi utilizați și în tratamentul diabetului zaharat și a bolilor cardiace (Cole P, Marmorstein R. The Structural Basis of Protein Acetylation by the p300/CBP Transcriptional Coactivator. *Nature* 2008; 451: 846-850).

Irina Ciortescu

FITOPREPARATUL MULTICOMPONENT SKI306X INHIBĂ IN VITRO DEGRADAREA CARTILAJULUI ȘI PRODUCȚIA DE MEDIATORI INFLAMATORII

SKI306X (Cararthon®, Chalmers Dale & Co. Pty. Ltd., Milsons Point, NWS, Australia. Joins Tab, SK Pharma Co. Ltd., Seoul, Korea) este un extract hidroalcoolic uscat obținut din radacinile speciilor *Clematis mandshurica* Rupr. (*Ranunculaceae*) și *Trichosanthes kirilowii* Maxim. (*Cucurbitaceae*) și părțile aeriene de *Prunella vulgaris* L. (*Lamiaceae*) în raportul 1:2:1. Principali constituenți ai SKI306X sunt acizii oleanolic (din *Clematis mandshurica*), rozmarinic și ursolic (din *Prunella vulgaris*), 4-hidroxi benzoic, 4-hidroxi-3-metoxibenzoic și trans-cinamic (din *Trichosanthes kirilowii*). Hartog et al. au studiat efectele preparatului SKI306X, precum și ale componentelor sale asupra unor explante de cartilaj bovin și asupra celulelor mononucleare din sângele periferic. Atât SKI306X, cât și componentii săi au protejat cartilajului față de distrugerile induse de interleukina-1 beta reducând semnificativ eliberarea de proteoglican și producția de NO. SKI306X și constituenții săi au dovedit și efecte antiinflamatoare inhibând eliberarea unor mediatori proinflamatori (prostaglandina E2, factorul alfa de necroză tumorală, interleukina-1 beta) de către celulele mononucleare stimulate cu lipopolizaharida (LPS). Rezultatele obținute justifică inițierea unor studii clinice care să confirme eficiența SKI306X în tratamentul osteoartritei (Hartog A, Hougee S, Faber J et al. The multicomponent phytopharmaceutical SKI306X inhibits *in vitro* cartilage degradation and the production of inflammatory mediators. *Phytomedicine* 2008; 15: 313-320).

Anca Miron

ASOCIERI LEZIONALE NEUROLOGICE ȘI ABDOMINALE ÎN POLITRAUMATISME

I. Kőszegi¹, N. Dobrin², N. Ianovici²

Spitalul Județean de Urgență Piatra Neamț

1 Laboratorul de Medicină Legală Piatra Neamț

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

Spitalul Clinic de Urgență "N. Oblu" Iași

2 Clinica de Neurochirurgie

NEUROLOGICAL AND ABDOMINAL LEZIONAL ASSOCIATIONS IN POLYTRAUMA (Abstract): Polytraumas have always been a concern in human history, their number increasing especially during wars. Their forecast depends on many factors, starting from means of transportation, first aid's promptitude, technical endowment which evolved a lot within the years. Amongst the thoracic-abdominal, the cranial-cerebral and vertebral-medullary injuries, the cranial-cerebral and the abdominal injuries are the most severe ones. We hereby present the evaluation scales according to various criteria (seriousness, prognosis, clinical valuation). In the case of abdominal and neurosurgical injuries the symptomatology can be modified by addition or defalcation, which may cause diagnostic errors with consequences upon morbidity and mortality. **Material and method:** We hereby present a study accomplished within three departments: Piatra Neamț Emergency Hospital, Piatra Neamț Coronary Office and Iași Neurosurgery Clinic, and we find the injury associations in polytrauma cases. **Results:** We notice a prevalence of the male sex, of the country people, of traffic accidents, of the active age 20 - 60 years old. The association within abdominal trauma and neurological injuries is of 16.97% in Iași Neurosurgery Clinic. After being solved, the neurological injuries are sent to surgery departments, for solution or surveillance. **Conclusion:** In order to optimize the medical assistance for traumatized persons we hereby recommend a polytrauma centre establishment. **Key words:** ABDOMINAL TRAUMA, POLYTRAUMA, NEUROLOGICAL INJURIES

Îngrijirea politraumatismelor a fost o preocupare permanentă în istoria omenirii, care a angajat nu numai medici ci și alte categorii socioprofesionale. În timpul războaielor purtate de Napoleon, acesta a dat dispoziție medicului său LARREY, să organizeze primul sistem de ambulanță. Dacă atunci transportul răniților se efectua cu targa și căruța, acum se face cu autosanitare dotate cu aparate de resuscitare și monitorizare, iar când se impune, cu elicoptere sau avioane, scurtându-se foarte mult timpul de la scoaterea pacientului din mediul agre-

siv și acordarea ajutorului medical. Prognosticul politraumatismelor este mult influențat de rapiditatea cu care se acordă ajutorul medical și calitatea acestuia.

De-a lungul anilor mijloacele de investigație au fost în permanență îmbunătățite, gesturile terapeutice de asemenea, tehnicile de resuscitare-reanimare, precum și cele chirurgicale, fiind într-o continuă perfecționare. Prognosticul politraumatizantului depinde de mulți factori și în același timp de mulți oameni. S-au creat etape de îngrijire, fiecare astfel de verigă poate hotărâ soarta

rănitului.

Dintre multiplele asocieri lezionale, sunt trei de o gravitate deosebită:

- traumatismele toracoabdominale,
- traumatismele craniocerebrale și vertebramedulare,
- traumatismele cerebrale și abdominale.

Și alte asocieri au coeficientul lor de gravitate, dar față de cele sus menționate au un prognostic mai puțin sever(1).

Asocierea traumatismelor abdominale cu cele craniocerebrale au o frecvență mare (10 - 30% - Trilat A., Șuteu I.), explicată și prin frecvența mare a accidentelor rutiere, când capul este izbit de bord sau de parbriz, iar abdomenul și toracele strivit de volan. În schimb, după aceeași autori, asocierea traumatismelor abdominale cu cele vertebrale este mult mai mică (3 - 12%).

Aceste asocieri trebuie tratate agresiv, pentru a evita dezvoltarea insuficiențelor de organe. O importanță deosebită va trebui acordată hipoxiei și hipovolemiei, șocul măbind mult indicele de mortalitate(2).

Pentru multe țări, traumatismele reprezintă astăzi cea mai mare problemă de sănătate. În S.U.A., numărul decedaților prin traumatisme, depășește anual de peste trei ori numărul celor dispăruți în cei 9 ani de război din Vietnam. Ele afectează mai mult intervalul de vârstă 15 - 44 ani, care repre-

zintă 79%, ducând la o importantă pierdere de ani productivi.

În lume, peste 50% dintre traumatismele craniene apar în contextul politraumatismelor, iar un studiu efectuat în România de grupul „Neurotrauma”, a evidențiat o pondere a acestora cuprinsă între 25 - 95%, cu o mortalitate severă de 60%. În țările comunității europene, același indicator este doar de 31%, aceasta datorită fundalului socioeconomic al țării noastre.

Alarmant este faptul că TCC sunt mai frecvente decât cancerul de sân, SIDA, scleroza multiplă, afectând 2% din populația globului(2).

O particularitate a TCC, este faptul că leziunile intracraniene sunt marcate de caracterul de cavitate închisă a cutiei craniene, factorii traumatici acționând asupra acestui spațiu închis, direct sau indirect. Efectele locale se produc (în funcție de intensitatea agentului vulnerant, direcție, timpul de acțiune), la nivelul scalpului, craniului sau encefalului subiacent.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru a avea o viziune cât mai exactă a complexității politraumatismelor, a incidenței, etiologiei, provenienței, asocierilor lezionale și în special ponderea leziunilor abdominale asociate leziunilor neurologice, am studiat trei loturi de politraumatizați în

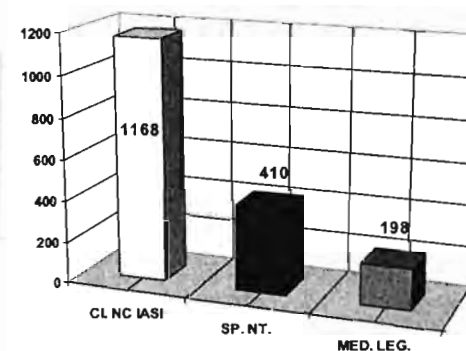


Fig. 1. Număr cazuri studiate

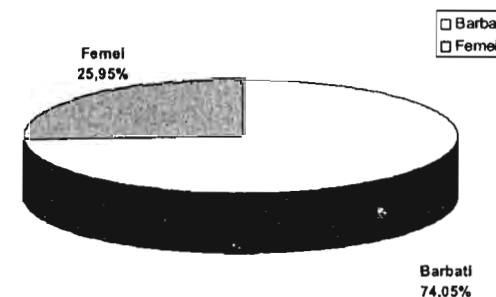


Fig. 2. Pondere procentuală a pacienților după sex (Cl. Nc. Iași)

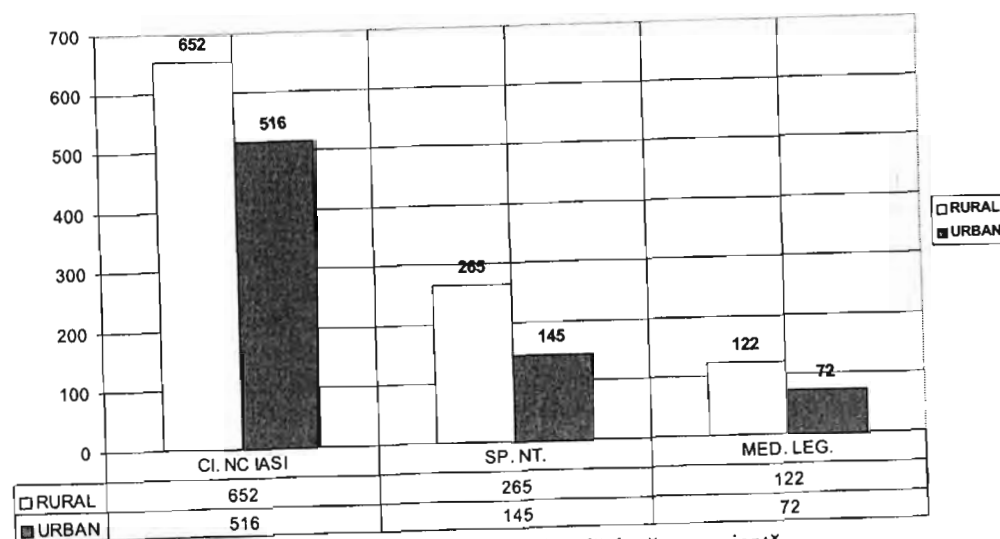


Fig. 3. Reprezentarea proporțională după proveniență

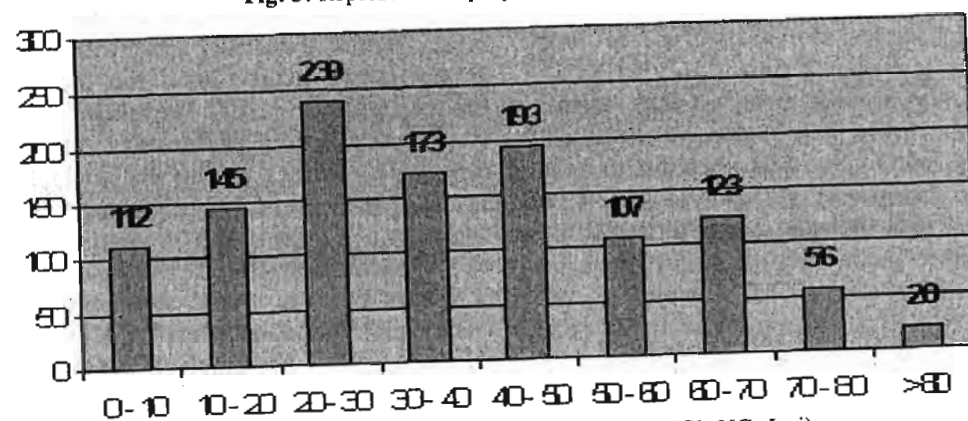


Fig. 4. Reprezentarea pe decade de vârstă (CI. NC. Iași)

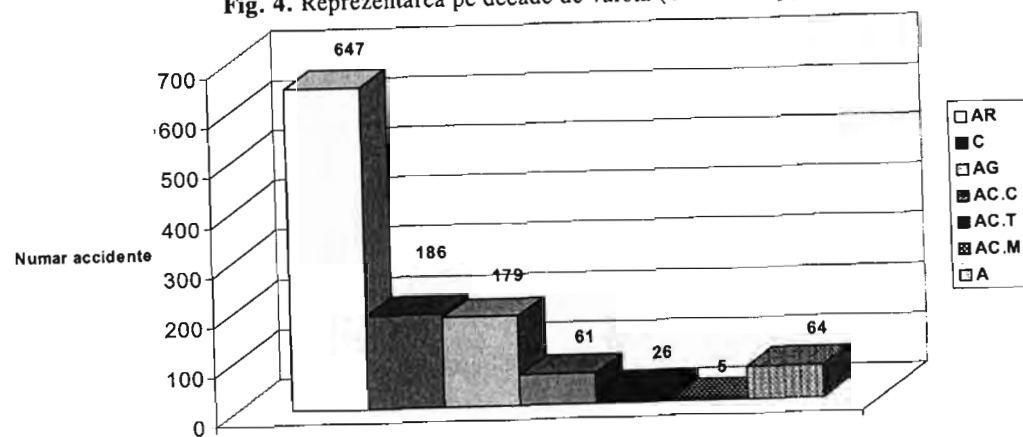


Fig. 5. Etiologia politraumatismelor (CI. NC. Iași)

trei servicii diferite într-un interval de 4 și 5 ani.

Lotul cel mai mare de pacienți cu asocieri lezionale neuroabdominale se regăsește în Clinica Neurochirurgie Iași (fig. 1). Spitalul Județean de Urgență Piatra Neamț are o cazuistică mai mică, dar poate rezolva patologia aferentă leziunilor neurologice. Serviciul Medicină Legală înregistrează 198 de decese cu leziuni majore cerebrale.

Categoria cea mai expusă o reprezintă bărbații, cei proveniți din mediul rural și vârsta activă (fig. 2, 3, 4).

Creșterea continuă a numărului de autoturisme, a vitezei, a făcut ca cea mai frecventă cauză de deces să fie reprezentată de accidente rutiere (fig. 5).

Asocierile lezionale sunt complexe, ceea ce sugerează agresivitatea agentului vulnerant necesitând rezolvări rapide cu implicarea diverselor specialități (fig. 6). La cei 1.168 de pacienți internați în Clinica Neurochirurgie, se constată un total de 3.293 de leziuni, din care circa jumătate reprezintă leziuni neurologice, iar 8,81% leziuni abdominale. Din cei 1.168 de pacienți, 571 (48,9%) au fost tratați și externați din secția neurochirurgie (fig. 7).

Se remarcă un procent destul de mare al traumatizațiilor aflate sub influența băuturilor alcoolice și mai nou a drogurilor 166 (14,21%), precum și o creștere importantă a numărului de accidentați în sezonul cald (fig. 8).

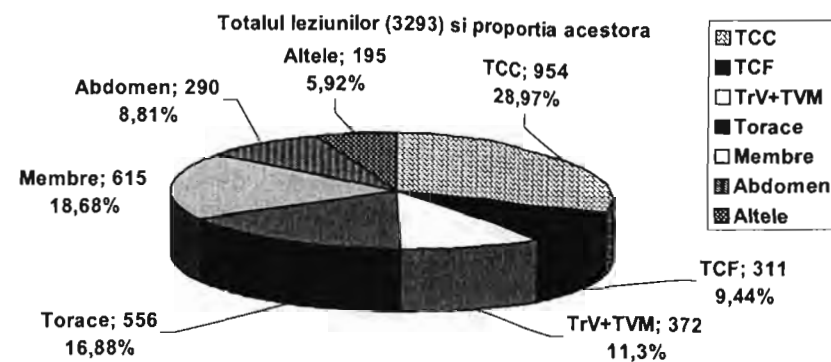


Fig. 6. Pondere lezională pe regiuni anatomice

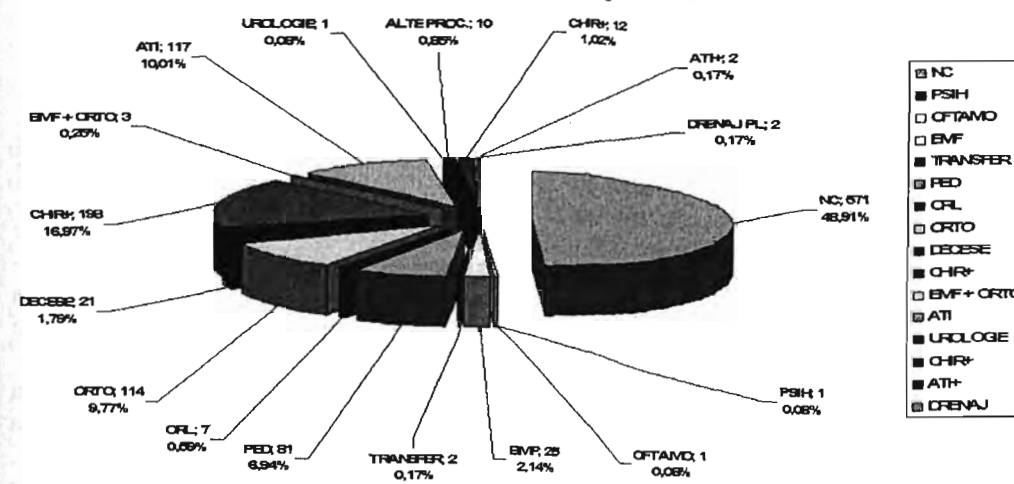


Fig. 7. Secția de transfer după rezolvarea leziunilor neurologice

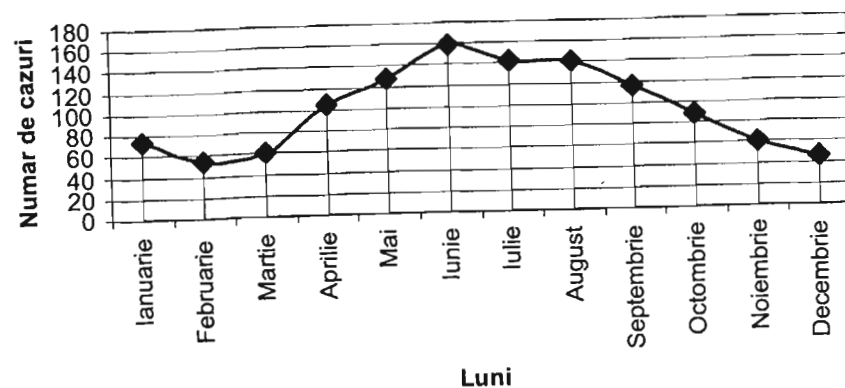


Fig. 8. Fluctuația sezonieră a numărului de politraumatizați

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Evaluarea politraumatismelor în unitățile sanitare cu profil de urgență se face în echipă. În cazul dirijării pacienților cu leziuni neurologice spre un eșalon superior sau în altă secție, chirurgul generalist trebuie să ofere garanția excluderii problemelor majore toracoabdominale. Un studiu semnificativ al asocierilor lezionale este făcut în Clinica Neurochirurgie Iași pe un lot de 1.168 de cazuri din care 571 (48,91%) au fost tratați și externați din secția neurochirurgie, iar 198 din totalul internaților au prezentat și traumatisme abdominale (16,97%). Acest aspect a impus trimiterea pacienților în alt spital pentru rezolvare, sau supraveghere a traumatismului abdominal.

Frecvența traumatismelor abdominale în cazul politraumatismelor este mică (10 - 12%), justificată prin suprafața pe care o expune abdomenul (18%), ce reprezintă mai puțin de 1/5 din suprafața corporală. Aceasta se poate reduce prin reflexul de apărare (3,4) când victima flectează toracele peste abdomen, în cazul reflexului de apărare.

În afară de suprafața expusă și consistența segmentului agresat, are o mare importanță. Spre deosebire de craniu care este rigid, abdomenul prin elasticitatea sa atenuază o bună parte din intensitatea agen-

tului vulnerant (5,6).

Având în vedere, disfuncționalitățile induse de leziunile anatomice care se pot agrava în timp, diagnosticul și tratamentul se fac simultan de către echipa de intervenție. Au fost elaborate o serie de scheme de evaluare și tratament, ce sunt puse în aplicare contra cronometru, care între unele neajunsuri au în schimb avantajul că obligă la luarea în considerare a tuturor etapelor respective de reanimări. Lipsa unui diagnostic complet, nu permite nimănui amânarea tratamentului (poate fi fatală). De altfel și decizia unui gest chirurgical cu scop vital poate fi luată pe date clinice, în absența datelor paraclinice. Tratamentul chirurgical poate fi provizoriu, impus de situație, sau definitiv.

Este foarte importantă stabilirea unor indici de gravitate lezională care să poată încadra pacientul într-un anumit scor, ce va stabili prioritățile terapeutice chirurgicale. Există în acest sens scalele de scoruri ale traumatismelor sau a pacienților critici. Prima scală a fost propusă de Champion în 1971, dar acceptul s-a conturat abia spre sfârșitul deceniului opt.

Până în 1970, se credea că în noaptea internării traumatizantului este mai bine ca chirurgul să se abțină de la orice operație, cu excepția celor care se impun pentru

salvarea vieții și extremităților. Scalele utilizate cuprind: evaluarea clinică, severitatea leziunilor sau prognosticul. Prezintă câteva astfel de scale:

- GLASGOW COMA SCALE (GGS), ce evaluează starea de conștiență prin analiza răspunsului verbal, motor și capacitatea de deschidere a ochilor,
- AIS (Abbreviated Injury Scale), determină probabilitatea de supraviețuire,
- OIS (Organ Injury Scaling), gradată în șase trepte pentru fiecare organ,
- ISS (Injury Severity Score), însumează leziunile în funcție de amploarea și localizarea anatomică,
- RTS (Revised Trauma Score), integrează GCS-ul, tensiunea arterială și frecvența respiratorie,
- TRISS (Trauma Score Injury Severity Score), determină probabilitatea de supraviețuire,
- CRAMS, care ia în considerare următorii parametri: circulator, respirator, abdomen, torace, motor, verbal,
- PTS (Pediatric Trauma Score),
- Mai sunt utilizate multe scoruri: APACHE, RANSON (scoruri biochimice), BALTHAZAR, SOFA, SAPS, ASCOT și altele (7, 8).

De ce atâtea scoruri? ! Pentru că unele sunt incomplete, sau are alte neajunsuri. Mai mult, în România sunt spitale de urgență care și-au stabilit propriile scoruri.

Evaluarea și tratamentul pacienților traumatizați sunt începute la locul accidentului de către personalul serviciilor medicale de urgență și sunt completate de către specialiștii în reabilitare.

Conduita față de pacienții sever agresați constă în: evaluare primară - echilibrare - evaluare secundară - evaluare diagnostică - îngrijire definitivă. Etapele sunt prezentate într-un mod secvențial, dar în realitate ele se desfășoară deseori simultan (8).

Se începe cu identificarea și tratamentul afecțiunilor care constituie o amenințare

pentru viață - ABC: Căi Aeriene - Respirație - Circulație, obligatorie fiind protecția coloanei cervicale. Orice astfel de problemă trebuie tratată înainte de a trece la următoarele etape.

Este foarte importantă înțelegerea definiției politraumatismului. Acesta este sindromul rezultat ca urmare acțiunii unor multitudini de agenți vulneranți (mecanici, fizici, chimici), cu afectarea a minim două regiuni anatomice, din care cel puțin o leziune este amenințătoare de viață, consecința fiind o dereglare funcțională sistemică, caracterizată de multiple tulburări fiziopatologice complexe: răspuns endocrin, metabolic, imun, tulburări de coagulare, șoc, insuficiență și disfuncție pluriviscerală cu tendință autoevolutivă spre autoîntreținere și autoaggravare.

Este important de deosebit un politraumatism de un policontuzionat (situație în care leziunile nu sunt amenințătoare de viață), sau de un traumatism abdominal grav (ex.: ruptura de ficat gradul V), situație în care leziunea este amenințătoare de viață, dar nu sunt afectate mai multe regiuni anatomice (9).

În asocierile lezionale neurochirurgicale și abdominale, în stabilirea tabloului lezional sunt posibile trei categorii de erori:

A. Convingerea examinatorului în existența unei leziuni abdominale în realitate inexistentă, pe baza unei contracturi musculare prin iritația nervilor intercostali sau costolombari.

B. Nerecunoașterea unei leziuni abdominale mascate în primele ore de o simptomatologie toracică alarmantă sau de dispariția simptomatologiei abdominale în cazul leziunilor vertebromedulare înalte.

C. Imposibilitatea conturării unor concluzii obiective prin starea comatoasă a pacientului.

D. În asocierile cranio-vertebro-medulare, diagnosticul leziunilor abdominale poate fi incomplet prin adăugare sau sustragere

de către leziunea medulară :

- contractură absentă prin paralizie,
- contractură paradoxală prin iritație (ex.: ileusul paraliptic consecutiv fracturilor coloanei vertebrale cu componentă mielică care poate simula un abdomen acut traumatic)

Tratamentul este dificil, iar prognosticul sever. Pentru a aprecia gravitatea acestor asocieri lezionale, menționez că, față de mortalitatea medie a leziunilor abdominale fără leziuni concomitente extraabdominale, asocierea unui traumatism craniocerebral sporește mortalitatea de la 15-18%, la 30%, iar dacă leziunea cerebrală este însoțită de comă la 50% (10,11).

Se constată că aceste asocieri lezionale creează ades confuzii simptomatice modificând morbiditatea și mortalitatea. Din experiența mea ca și chirurg generalist, reticenta față de patologia traumatică neurochirurgicală în situații deosebite, cu simptomatologie greu interpretabilă este certă, cum de altfel și viceversa. Dacă chirurgul generalist își pune problema evoluției unor leziuni neurologice asociat sindromului comatos de diverse grade, neurochirurgul este atent la conturarea simptomelor ce trădează insuficiență cardiorespiratorie, hemoragia internă și peritonita posttrau-

matică.

CONCLUZII

Asocierea lezională abdominală și neurologică are un indice de gravitate crescut, iar modificările simptomatice ce conturează tabloul clinic pot duce la confuzii diagnostice cu consecințe grave, de aceea evaluarea clinică, paraclinică corectă, precum și monitorizarea sunt obligatorii.

Simptomatologia deseori derutantă, impune multă prudență și reevaluare periodică pentru sesizarea oricărei modificări.

Se impune crearea unor servicii de ambulanță complete și bine dotate, existând astfel posibilitatea de a reduce mortalitatea prespitalică a politraumatizaților.

Se recomandă întărirea pe perioada sezonului de vacanță a liniilor de gardă, în spitalele cu profil de urgență.

Se impune crearea unor centre de politraumă care să poată aborda întreaga patologie lezională a politraumatizatului. Tendința mondială este de a rezolvate pe cât posibil leziunile apărute în cadrul politraumatismului într-un singur timp.

Se recomandă o campanie susținută de educație sanitară pentru a reduce consumul de droguri și alcool, reducând concomitent numărul traumatismelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Schwartz SI editor. Principiile chirurgiei. vol. I. București: Ed. Teora, 2005, 160-226.
2. Baer CC, Oppenheimer L et al. Epidemiology of trauma deaths. *Am J Surg* 1980; 3: 140-144.
3. Burch JM, Moore D et al. The abdominal compartment syndrome. *Surg Clin N Am* 1966; 76: 833.
4. Chiu WC, Cushing BM et al: Abdominal injuries without hemoperitoneum a potential limitation of focused abdominal sonography for trauma. *J Trauma* 1997; 42: 617-622.
5. Gennarelli TA, Champion HR et al: Comparison of mortality, morbidity, and severity of 59, 713 head injuries patients, with 114, 447 patients with extra cranial injuries. *J Trauma* 1980; 37: 144-152.
6. *** Correlation of clinical findings and autopsy results after fatal injuries from motor vehicular-related crashes. *Am Surg* 2006; 72 (3): 282-287.
7. Skagano NO, Ekento, Steen PA. Assessing quality of care in a trauma referral center: Benchmarking performance by TRISS based statistics DR by analysis of stratified ISS data. *J Trauma* 2006; 60 (3): 538-547.

8. Steler GM, Windemuth R, Green SM. A comparison of five simplified scale for the prediction of traumatic brain injuries outcomes. *Acad Emerg Med* 2006; 13(9): 963-973.
9. Moore EE. Trauma System, Trauma Centers, and Trauma Surgeons: Opportunity in managed competition. *J Trauma* 1995; 39: 1-12.
10. Shakford SR, Mackenzie RC et al. The epidemiology of traumatic death. *ARC Surg* 1993; 128: 571-578.
11. Dragomirescu C, Iorgulescu R. *Chirurgie generală*. București: Ed. Teora, 2003, 114-188.

NOUTĂȚI

SPECIILE DE *Enterobacteriaceae* PRODUCĂTOARE DE β -LACTAMAZE - O PROBLEMĂ ACTUALĂ PENTRU SĂNĂTATEA PUBLICĂ

Comunitățile medicale se bazează pe experiența clinică și pe ghidurile de practică în alegerea unei terapii empirice în sindroame infecțioase nosocomiale cum ar fi pneumonia sau infecțiile tractului urinar. De aproximativ 18 ani, *Enterobacteriaceae* cu rezistență crescută la antibiotice (în special *Escherichia coli*), care produc un spectru larg de β -lactamaze, cum ar fi enzimele CTX-M, au fost din ce în ce mai frecvent implicate în infecțiile tractului urinar. Date recente arată că aceleași specii sunt asociate cu septicemiile suprapuse peste infecțiile urinare. Carbanepemele sunt larg acceptate ca antibioticele de elecție în tratarea infecțiilor severe cauzate de *Enterobacteriaceae* producătoare de β -lactamaze, deși sunt foarte puține studii clinice comparative. Cu toate acestea, sunt necesare modalități noi și mai rapide de identificare a bacteriilor producătoare de β -lactamaze, precum și o modificarea a ghidurilor de practică în ceea ce privește infecțiile urinare nosocomiale (Pitout DD, Laupland KV. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Inf Dis* 2008; 8: 159-166).

F.D. Petrariu

STRATEGII TERAPEUTICE ÎN ABORDAREA PACIENȚILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ TIP B

În momentul de față arsenalul terapeutic folosit în abordarea hepatitei cu virus B (HVB) cuprinde interferonul alfa (în variantele standard și „pegilat” care are atașată o substanță chimică numită polietilen glicol) și patru agenți antivirali cu administrare orală (*Lamivudine*, *Adefovir*, *Entecavir* și *Telbivudine*). Aceste tratamente, fie limitate în timp fie pe termen lung, vizează fenomenul de remisiune. Interferonul alfa 2a cu polietilen glicol poate determina un efect terapeutic de până la un an. Substanțele antivirale cu administrare orală reprezintă singura soluție potențială pentru tratamentul pe termen lung al infecției cu HVB. Supresia virală a avut efecte benefice asupra evoluției pacienților și a modificat evoluția naturală a bolii. Rezistența virală reprezintă principala deficiență a terapiei antivirale pe termen lung. Tratamentul doar cu *Lamivudine* este asociat cu rezistența crescută (în primul an între 10-27%; în al doilea an între 37-48%; respectiv în al patrulea an între 60-65%) și are valori mai mari decât în cazul *Adefovir*-ului (în primul an 1%, în al doilea an 2,3%, în al cincilea an 29%), respectiv al *Telbivudine* (în primul an 1,3-4%, în al doilea an 2,9-22%). Rezistența la *Entecavir* este rară (în al patrulea an sub 1%), dar crește în timp la pacienții care au fost rezistenți la *Lamivudine* (în al patrulea an 43%). În concluzie autorii afirmă că o strategie terapeutică pe termen lung în infecția cronică cu HVB urmează să fie elaborată (Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Dusheiko G, Archimandritis AJ. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Lancet Inf Dis* 2008; 8: 167-178).

F.D. Petrariu

STRUMA OVARIU

Simona Niculescu¹, E. Crauciuc², Gabriela Șargu¹, D. Niculescu¹,
V. Filip¹, D. Ene¹, A. Vasilescu¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Chirurgie
2 Clinica a III-a Obstetrică-Ginecologie

STRUMA OVARIU (Abstract): Struma ovarii is a rare tumor in its pure form, but its true incidence is hard to estimate because of all the variation in the diagnostic criteria due to the fact that some authors reported it as within a teratoma and others only in its pure form. In general, it is an asymptomatic tumor, "benign-like" in most of the cases, and the diagnosis is based only on the histopathological findings. **Material and method:** This is a retrospective study of all ovarian tumors treated in our departments over a period of 11 years, from January 1, 1995 to January 1, 2006. **Results:** All medical records of 644 patients were reviewed, of which 502 patients (77.96%) with unilateral tumors and 142 (22.04%) with bilateral involvement. 879 tumors were removed: 88.39% benign and 11.61% malignant. Struma ovarii was demonstrated in 2 patients. The only complaint in these 2 patients diagnosed and treated in our clinics was pain in the lower abdomen. The clinical examination and ultrasound suggested ovarian tumors, but the diagnosis was made on the histopathological findings. Following surgical treatment (classic or laparoscopic) the postoperative course was excellent, confirming that this approach is the only practical solution. **Key words:** STRUMA OVARIU

Struma ovarii este o tumoră ovariană foarte rară, ce conține țesut tiroidian.

Adevărata incidență este greu de apreciat din cauza variației criteriilor de diagnostic.

Unii autori o încadrează în grupul teratomelor (chisturi dermoide ale ovarelor), pe când alți autori semnalează numai forma pură (fără asociere cu gușa cervicală).

Ca frecvență tumora este foarte rară (1, 2) și este descoperită cu ocazia unui control ginecologic de rutină sau datorită unei complicații (torsione, compresiune); de multe ori este oligosimptomatică. Diagnosticul de certitudine este numai histopatologic (3).

OBIECTIVE

Studiul clinic și paraclinic al unei forme rare de tumoră ovariană – struma ovarii

- care conține țesut tiroidian, asociată sau nu cu gușa cervicală.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a efectuat un studiu retrospectiv pe o perioadă de 11 ani (1995 – 2006) la pacientele operate pentru tumori ovariene, în Clinica I Chirurgie în colaborare cu Clini-

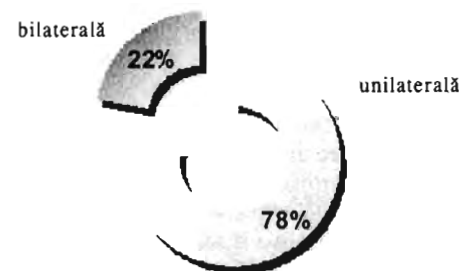


Fig. 1. Structura lotului funcție de tipul tumorii

Struma ovarii

ca a III-a Obstetrică-Ginecologie. S-au identificat 644 paciente la care s-a intervenit chirurgical pentru diagnosticul de tumoră ovariană, unilaterală (502 cazuri – 77,96%) sau bilaterală (142 cazuri – 22,04%) (fig. 1). S-au extras 879 tumori: 88,39% benigne și 11,61% maligne. S-au identificat 2 cazuri de struma ovarii în formă pură. Specimenele au fost supuse unui examen anatomo-patologic atent, cât și corelațiilor clinice.

TIPURI DE TUMORI OVARIENE OPERATE (fig. 2):

fibroame – 10
chisturi seroase – 138

chisturi luteinice – 149
chisturi foliculice – 125
chisturi foliculo-luteinice – 22
chisturi de retenție – 62
chist corp galben – 40
teratom – 19
chist mucos – 9
chistadenome – 32
struma ovarii – 2
tumori de granuloasă – 4 (3 benigne, 1 malignă)
carcinom papilar – 3
sarcom – 1
chistadenocarcinom papilifer – 29

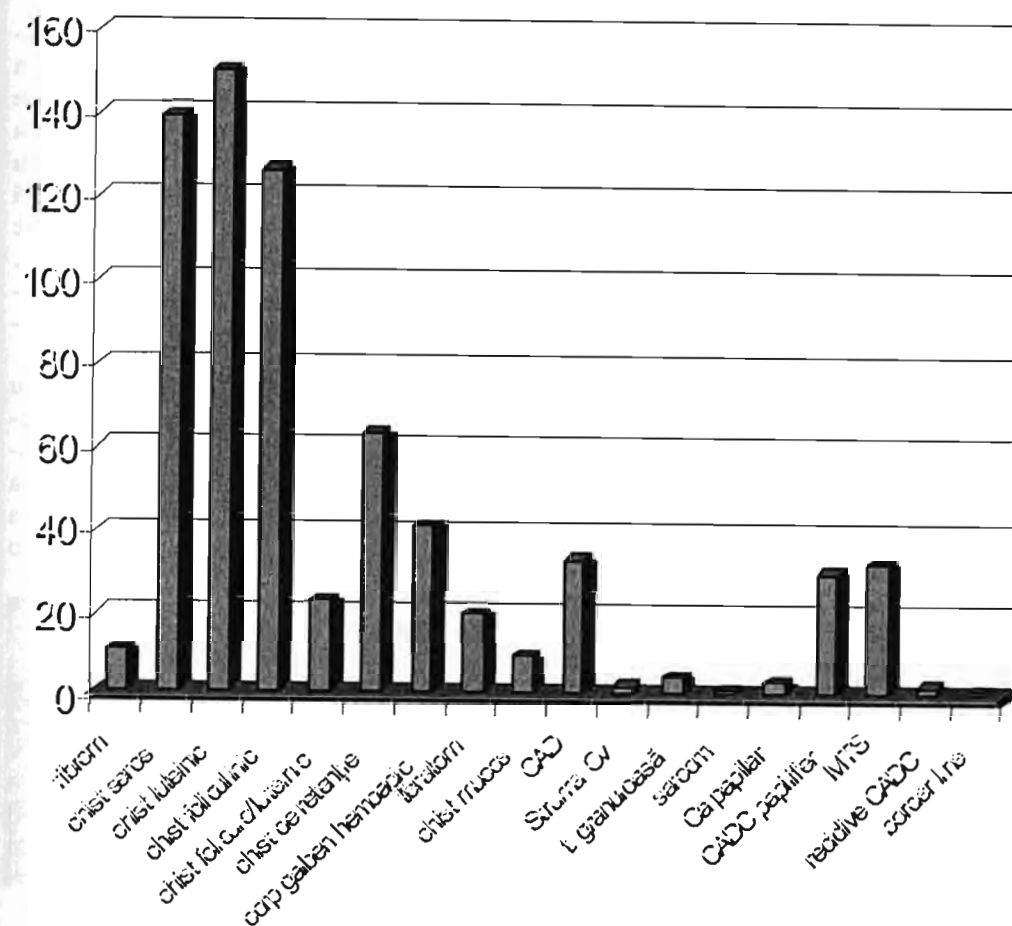


Fig. 2. Tipuri de tumori ovariene operate

tumori secundare - 31
recidivă de chistadenocarcinom papilifer ovarian - 2
chistadenom papilifer seros - border-line - 1

REZULTATE

Semnele clinice identificate nu sunt specifice. Durerea localizată în etajul abdominal inferior apare rar; amenoreea apare uneori; semnele generale de tireotoxicoză sunt întâlnite în aproximativ 10% din cazuri; ascita, hidrotoraxul pot apare fără să constituie semne de malignitate; examenul genital: prezența unei tumori de mărime variabilă, chistică sau solidă, de obicei unilaterală.

Asocierile cu alte manifestări patologice sunt posibile: tumora Brenner, tumora de granuloasă, coriocarcinom, sdr. Meigs - ovarul controlateral conține un teratom benign chistic sau un chist mucinos. Asocierea tumorii ovariene cu gușa cervicală (aproximativ 10% din cazuri în literatură) implică: STH crescut, hiperplazie de țesut tiroidian, manifestări hormonale (exoftalmie, anxietate, tremurături, extrasistole, tahicardie, metabolism bazal crescut).

Struma ovarii are caracter de benignitate în majoritatea cazurilor. S-au citat cazuri de strumă malignă (diagnosticul bazându-se pe aspectul histopatologic).

Histopatologie

Macroscopic - tumora poate fi:

1. alcătuită din țesut tiroidian pur (chistică, cu zone solide alb-gălbui, dimensiuni variate, formă neregulată, suprafață netedă);
2. componentă a unui chist dermoid;
3. combinație de țesut tiroidian și chistadenom.

Microscopic - în forma pură sau în cadrul unui teratom are o structură identică cu a glandei tiroide: cavități multiple care conțin coloid, tapetate cu epitelu cubic (fig. 3).

Capsula tiroidiană groasă, fibroasă, infiltrată de noduli tumorali cu aspect microfolicular; foliculi tiroidieni lipsiți de coloid; central, se remarcă un vas capsular cu embolie tumorală (fig. 4).

Cele două cazuri, diagnosticate și tratate vin să susțină incidența foarte rară a formei pure, diagnosticul de certitudine fiind histopatologic. Pacientele cu vârsta cuprinsă între 40-50 ani s-au internat pentru dureri în etajul abdominal inferior, fără altă simptomatologie asociată. Examenul clinic și ecografic au evidențiat tumorile ovariene.

Tratamentul a fost, evident, cel chirurgical. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă în ambele cazuri.

Un al treilea caz a fost diagnosticat cu un cancer tiroidian de tip folicular și operat: tiroidectomie totală cu limfadenectomie cervicală; postoperator - scintigrama de control (la 6 luni), după funcționalizarea resturilor tiroidiene cu TSH, a evidențiat o



Fig. 3. Carcinom folicular moderat diferențiat - col. H.E. x100



Fig. 4. Carcinom folicular moderat diferențiat - col. H.E. x200. Detaliu: vas capsular cu embolie tumorală aderentă de perete

formațiune ovariană dreaptă; s-a procedat la extirparea formațiunii ovariene. Examenul histopatologic a evidențiat țesut tiroidian bine diferențiat, posibil, metastază ovariană a cancerului tiroidian.

Îndepărtarea țesutului tiroidian din ambele localizări (cervical și ovarian) este o soluție.

DISCUȚII

Histogeneza strumei este foarte discutată:

- 1889 (Boettlin) - a fost considerată că provine din folicul ovarian;
- 1899 (Gottechalk) - denumită "folliculom malign";
- 1901 (Kretschmer) - interpretată ca tumoră metastatică a unui neoplasm tiroidian;
- 1902 (Pick) - consideră teratoame toate tumorile care conțin țesut tiroidian și le numește "teratoame strumoide ale ovarului";
- 1905 (Bell) - crede că tumora este o degenerare solidă a chistadenomului;
- 1914 (Bauer) - susține că este doar un chistadenom pseudomucinos dezvoltat din epitelul de acoperire al ovarului;
- 1914 (Langhans) - susține denumirea de "struma ovarii";
- 1961 (Hertig și Gore) - consideră că struma ovarii provine din partogeneza unei celule germinale;

Alții autori - susțin că apare dintr-un blastomer nediferențiat. Este cunoscut faptul că în tumorile și chisturile dermoide ovariene pluritissulare, ca și în chistadenomele mucinoase, poate fi identificat microscopic țesut tiroidian în foarte mici cantități.

Gușa ovariană (struma ovarii) presupune o "adeverată" tumoră ovariană, formată din țesut tiroidian vizibil macroscopic la secționarea tumorii (3,4). Considerată în general

benignă (5) se admite totuși un procent de 5% din cazuri cu malignitate histologică și aproape 30% cu malignitate clinică (3,4,5).

Din punct de vedere al activității hormonale tiroidiene, deși hipertiroidismul prin struma ovarii a fost de mult menționat, pe baza tabloului clinic se admite azi prin dozări hormonale ca doar 5% din gușile ovariene ar dezvolta tireotoxicoză (6,7).

Macroscopic este o tumoră de dimensiuni variabile, cele slab diferențiate atingând dimensiuni de până la 15 cm diametru și eventual provocând sindrom Meigs.

Microscopic se identifică țesut tiroidian macrofolicular într-o gușă nodulară, cu zone degenerative.

În puținele cazuri cu hipertiroidie pot apare expansiuni papilare cu celule cilindrice înalte, vacuolizate și cu coloid redus. Se pot găsi arii de carcinom bine diferențiat, cu ritm foarte lent de creștere.

Constatarea unei malignități histologice impune histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, chimioterapie și dispensarizare oncologică.

În rest, în special la femeia tânără, anexectomia unilaterală clasică sau laparoscopică este suficientă.

Prognosticul strumei ovariene trebuie privit din punct de vedere al manifestărilor tiroidiene și evoluției tumorii.

CONCLUZII

În forma de strumă ovariană pură, tumora este foarte rară.

În general este oligosimptomatică sau chiar asimptomatică, prezintă caracter de benignitate, cazurile de strumă malignă reprezentând frecvent forme metastatice ale cancerului tiroidian.

Evoluția postoperatorie favorabilă în toate cazurile confirmă tratamentul chirurgical (laparoscopic sau clasic) ca singura soluție terapeutică justificată.

BIBLIOGRAFIE

1. Chiricuță I, Munteanu S, Gavrilă T-H. Tumorile ovarului. In: Proca E editor. *Tratat de patologie chirurgicală*. vol. VII - *Ginecologia*. sub red. Sirbu P. București: Ed. Medicală, 1983, 451-464.
2. Hasleton PS, Kelehan P, Whittaker JS, Burslem RW, Turner L. Benign and malignant struma ovarii. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102: 180-184.
3. Laffargue F, Serment H. Biologie des tumeurs de l'ovaire. *Bull Cancer* 1982; 69: 239-247.
4. Liunat FJ, Scomegna A, Recant W, Jao W. Ultrastructural observation of the so-called strumal carcinoid of the ovary. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101: 585-589.
5. Parsons L, Sommers SC. *Gynecology*. 2nd ed. Philadelphia-London-Toronto: W.B. Saunders Comp, 1978, 114-133, 263-277, 1170-1194.
6. Scully RE. Sex cord-stromal tumors. In: Blaustein A editor. *Pathology of the Female Genital Tract*. New York: Springer Verlag, 1977, 505-526.
7. Ueda G, Sato Y, Yamasaki M. Strumal carcinoid of the ovary. Histological ultrastructural and immunohistological studies with anti-human thyroglobulin. *Gynaecol Oncol* 1978; 6: 411-419.

NOUTĂȚI

UTILIZAREA TAMPOANELOR DE POLIVINIL ACETAT HIDROXILAT ÎN CHIRURGIA TIROIDIANĂ CONVENȚIONALĂ

Dezideratele tiroidectomiei sunt evitarea lezării nervilor laringei recurenți, conservarea paratiroidelor, o hemostază minuțioasă și un rezultat cosmetic excelent. În ultimii 10 ani s-au făcut progrese importante în tehnica operatorie și au fost introduse noi tehnologii, enumerând tiroidectomia minim invazivă, neuromonitorizarea intraoperatorie și noi instrumente pentru disecție și hemostază. Polivinilul acetat hidroxilat este o spumă sintetică capabilă să absoarbă fluide de pînă la 25 de ori greutatea sa inițială. Ținând cont de aceste calități, autorii au testat tamponalele cu această substanță pentru controlul hemoragiilor mici și disecție în cursul tiroidectomiilor. S-a constatat o eficiență deosebită a acestor tamponale pentru absorbția sîngelui în hemoragiile difuze și de intensitate redusă, printr-un mecanism combinat de absorbție și compresie. Datorită consistenței ferme inițiale, tamponalele au fost de asemenea utilizate pentru disecție (Dionigi G, Boni L, Rovera F, Dionigi R. Disecția și hemostaza cu tamponale de polivinil acetat hidroxilat în chirurgia tiroidiană convențională. *Ann Surg Innov Res* 2007; 20 (2): 1-3).

R. Dănilă

UTILIZAREA LIGASURE ÎN CHIRURGIA TIROIDIANĂ

LigaSure este un sistem de diatermie bipolară care realizează hemostaza cu disipare minimă de căldură. Utilizat cu succes în chirurgia abdominală, a fost recent introdus și în chirurgia tiroidei, pentru reducerea riscului complicațiilor recurențiale și paratiroidene, precum și a timpului operator. Autorii realizează un studiu clinic pe un lot de 53 pacienți la care s-a efectuat tiroidectomie totală utilizând LigaSure, comparativ cu un lot de 52 pacienți la care s-au utilizat mijloacele tradiționale de hemostază. Cele două loturi au fost similare din punct de vedere demografic și histopatologic. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între cele două loturi din punct de vedere al timpului operator, al frecvenței complicațiilor postoperatorii (pareze recurențiale, hipocalcemie tranzitorie și hemoragie). În concluzie, LigaSure asigură o hemostază eficientă și sigură dar nu reduce semnificativ timpul operator și nici frecvența complicațiilor postoperatorii, în condițiile unui cost mai ridicat (Cipolla C, Graceffa G, Sandonato L, Fricano S, Vieni S, Latteri MA. Tiroidectomia totală cu LigaSure. *Surg Today* 2008; 38 (6): 495-498).

R. Dănilă

OPEN DIVERTICULECTOMY IN A PATIENT WITH A GIANT SYMPTOMATIC RETROPANCREATIC DUODENAL DIVERTICULUM. A CASE REPORT

E. Maurer¹, R. Dănilă¹, M. Kalinowski², G. Richter³,
K. Kessler¹, M. Rothmund¹, I. Hassan¹

Philipps University Marburg

1 Department of Visceral, Thoracic and Vascular Surgery

2 Department of Diagnostic Radiology

3 Department of Gastroenterology

OPEN DIVERTICULECTOMY IN A PATIENT WITH A GIANT SYMPTOMATIC RETROPANCREATIC DUODENAL DIVERTICULUM. A CASE REPORT (Abstract): Although often incidentally found, diverticular disease of the small bowel and duodenum may generate complications and impose surgical treatment. Diagnosis of small bowel diverticulosis is difficult because the clinical picture is usually ambiguous. We report a case of diverticulosis of the whole intestine including a giant symptomatic retropancreatic duodenal diverticulum in a 74-year-old patient who presented with recurrent episodes of abdominal pain, weight loss and intestinal obstruction. The diagnosis was made by MRI enteroclysis and endoscopy. Open diverticectomy with choledocostomy and insertion of a T-tube was performed and resulted in a rapid improvement of the symptoms. **Key words:** DIVERTICULUM, DUODENUM, OBSTRUCTION, DIVERTICULECTOMY

The duodenum is the most common location for small bowel diverticula. Duodenal diverticula are found with a frequency of 6-22% in autopsy studies (1,2). The small bowel is the least common site for diverticula in the entire gastrointestinal tract, the incidence of jejunal diverticulosis varying between 1.3% to 4.6% in autopsy studies (3,4).

Duodenal diverticula can be classified as either congenital or acquired, as well as intraluminal or extraluminal. Approximately 75% occur within 2 cm of the ampulla of Vater (juxtapapillary). Most of small bowel diverticula, whether duodenal or jejunal, are asymptomatic and incidental findings (5).

Symptoms of uncomplicated duodenal diverticula occur in less than 10% of the

cases (12), consisting of unspecific upper abdominal pain, dyspepsia, weight loss, anaemia. The prevalence of complicated small bowel diverticula is difficult to ascertain, ranging in the literature from less than 10% to nearly 40% (6,7). Complications of duodenal diverticular disease consist of diverticulitis, bleeding, ileus, perforation and obstruction of the main biliary or pancreatic duct resulting in cholangitis or pancreatitis especially in case of juxta-ampullary duodenal diverticulas. The congenital diverticula are more often true diverticula (the diverticular wall contains all layers of the duodenum) than false diverticula where mucosa herniates through a duodenal wall defect (7).

We now report a case of diverticulosis of entire gastrointestinal tract including a

giant symptomatic retropancreatic duodenal diverticula.

CASE REPORT

A 74-year old female was admitted to our hospital with abdominal pain and weight

loss (BMI = 16.2 kg/m² at admission in June 2006). The history of the patient revealed no previous abdominal surgery but several admissions in other hospitals in the last 2 years, for episodes of abdominal pain, vomiting after solid food and weight loss.

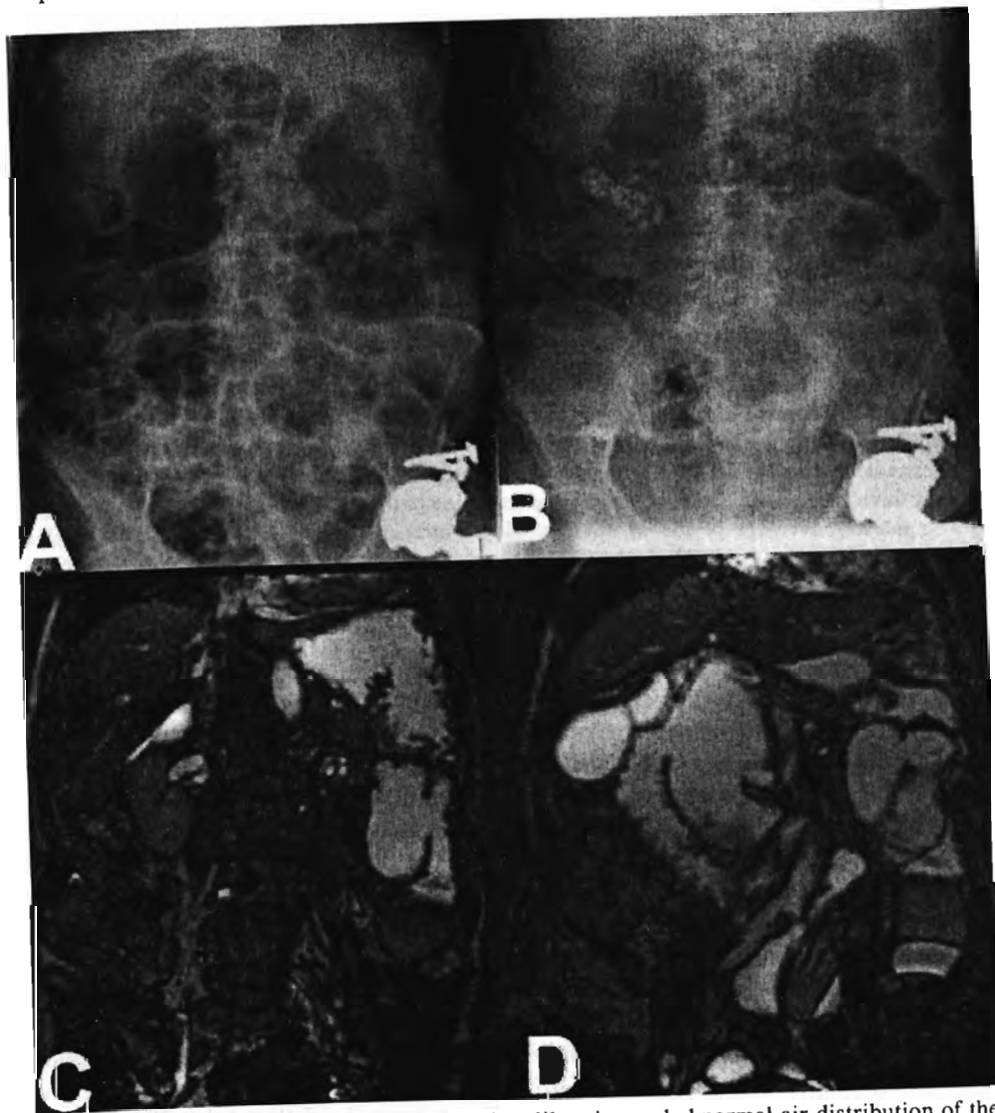


Fig. 1. A: A plain X-ray of the abdomen showing dilatation and abnormal air distribution of the small bowel, especially in the upper quadrant, B: A plain X-ray of the abdomen after Hinton-test showing a pathologic pooling of the radioopaque markers in the suspected duodenal diverticula (arrow). C: Coronal view of magnetic resonance enteroclysis showing large jejunal diverticula. D: Coronal view of magnetic resonance enteroclysis showing large duodenal diverticula (arrow), choledocus duct could not be identified in these examination protocol

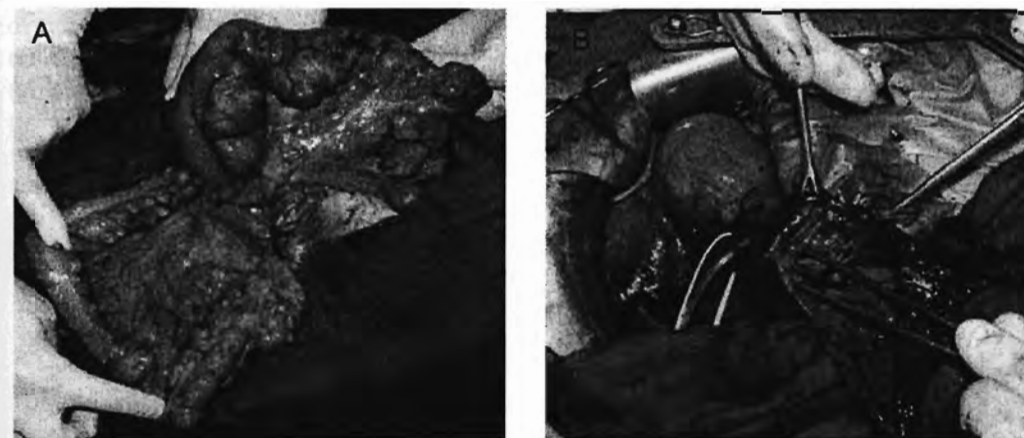


Fig. 2. A: Intraoperative view of the abdomen showing multiple diverticula of the jejunum and colon. B: Intraoperative view of the abdomen showing the sliced giant duodenal diverticulum with the close topography to the papilla of Vater

The abdominal examination revealed several soft masses protruding the thin abdominal wall and a diffuse tympanic sound. All other physical examinations and laboratory findings were in normal range. A plain X-ray of the abdomen showed a partial dilatation of the small intestine (fig. 1A). The initial gastroscopy revealed no pathology. Therefore, the presumptive diagnosis was partial intestinal obstruction due to motility disorders of the small bowel. Further diagnostic procedures were performed. A Hinton-test for transit time determination showed a pathological pooling of markers in the right upper quadrant (fig. 1B). A Magnetic Resonance Enteroclysis (fig. 1C, D) for further morphologic characterization of the small bowel could identify a giant duodenal diverticulum and additional jejunal diverticulas. Consequently, a new esophagogastroduodenoscopy could localize the opening of a large diverticulum in the postpyloric portion of the duodenum. Given the symptoms of the patient the indication for surgery was warranted.

An exploratory laparotomy revealed a total of three large jejunal diverticulas and additionally multiple small diverticula all over the small bowel and the colon (fig.

2A). After dissection and mobilisation of the duodenum and pancreas head from the vena cava and the aorta, the large duodenal diverticulum with a diameter of approximately 10 cm could be identified behind the head of the pancreas, emerging from the posterior wall of the second part of the duodenum. Due to proximity of the common bile duct to the wall of the diverticulum, a choledochostomy and common bile duct exploration was performed showing that the papilla of Vater was directly located at the base of the diverticula. Therefore a T-tube was inserted followed by complete diverticulectomy and closure of the duodenum (fig. 2B). A drain was placed behind the pancreatic head.

An X-ray examination with concomitant ingestion and injection of contrast media in the T-tube were performed on the 7th postoperative day (fig. 3). No signs of leak or other procedure related complications were noted.

Except a small pancreatic fistula that was managed conservatively, the patient recovered well after the operation. At follow-up examination six months postoperatively, a significant improvement of the life quality of the patient was noticed. The patient had

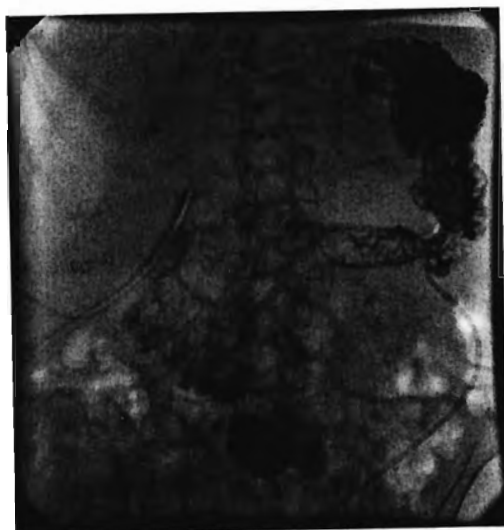


Fig. 3. Radiography after contrast media filling of T-tube and ingestion showed normal aspect of the duodenum. In the lower quadrant depiction of an contrast media filled jejunal diverticula

no complaints, could eat any solid food and gained over 4 kg (BMI = 18.4 kg/m² at follow up in January 2007). The physical examination was unremarkable.

DISCUSSION

Diverticulosis of the jejunum and ileum (excluding Meckel's diverticulosis) is an uncommon disorder and is reported in less than 5% in necroptic studies (4,5), while duodenal diverticula are found in up to 22% of the population (8).

Diverticula of the small bowel, so called "false" diverticula, are usually multiple and occur at the mesenteric border, in contrast to the "true" congenital Meckel diverticula. The probable cause of diverticulosis of the small bowel is motor dysfunction of the smooth muscles or the myenteric plexus. These conditions are usually asymptomatic and are found incidentally e.g. during ERCP. Diagnosis is often difficult and delayed, resulting in unnecessary morbidity and mortality (9). Only 1–2% of patients are

symptomatic and require surgery. The rarest but most severe complication is perforation of a diverticulum, causing a death rate of up to 30% (10). Further complications include bleeding, small bowel obstruction, diverticulitis or volvulus (11).

Although rarely, intraduodenal peri-ampullary diverticulum may generate an ampullary dysfunction and consequently complicate with pancreatitis. There are case reports and anecdotal accounts implicating intraduodenal peri-ampullary diverticulum in the pathogenesis of acute and chronic pancreatitis. Psathakis et al. (12) found that five of 50 patients with intraduodenal peri-ampullary diverticula had signs of pancreatitis. However, a direct relationship with pancreatitis remains unclear as biliary lithiasis is more frequent in patients with intraduodenal peri-ampullary diverticulum. It is debatable whether the pancreatitis is caused by the intraduodenal peri-ampullary diverticulum *per se* or by the associated biliary lithiasis. Distension of a diverticulum by ingested food may cause compression of the pancreatic duct resulting in pancreatitis (13). In the current case, although the patient had a giant peri-ampullary diverticulum, no signs of pancreatitis were present.

Obstruction caused by diverticulosis is also an uncommon condition, but it should be kept in mind for differential diagnosis of ileus. Preoperative diagnosis is difficult but magnetic resonance enteroclysis is helpful in diagnosis.

In 60% of cases, a duodenal diverticulum is identified in the juxtaapillary position. Because of the close relationship of the duodenum to adjacent structures some authors suggested tube duodenostomy and feeding jejunostomy as an appropriate procedure (14).

Despite reports advocating combined percutaneous and endoscopic management, or a laparoscopic approach, the treatment

of choice for symptomatic duodenal diverticula remains transduodenal diverticulectomy and 2-layer closure (15, 16). Injury to the common bile duct and pancreatic duct is prevented by inserting a tube into the ampulla of Vater before beginning dissection of the diverticulum. This case highlights the importance of correct radiologic

diagnosis and the safety of diverticulectomy and 2-layer closure.

CONCLUSION

Although some patients with chronic symptoms can be treated conservatively, when symptoms are persistent, refractory to treatment or complications occur, surgical treatment is required.

REFERENCES

- Noet T. Non-meckelian diverticula of the small bowel: The incidence in an autopsy material. *Acta Chir Scand* 1960; 25: 175-179.
- Zhan J, Xia ZS, Zhong YQ, Zhang SN, Wang LY, Shu H, Zhu ZH. Clinical analysis of primary small intestine disease: A report of 309 cases. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2585-2587.
- Longo WE, Vernava AMM 3rd. Clinical implications of jejunoileal diverticular disease. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 381-388.
- Ros CB, Richards WO, Sharp KW, Bertram PD, Schaper PW. Diverticula disease of the jejunum and its complications. *Am Surg* 1990; 56: 319-324.
- Chiu EJ, Shyr YM, Su CH, Wu CW, Lui WY. Diverticular disease of the small bowel. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 181-184.
- Altemeier WA, Bryant LR, Wulsin JH. The surgical significance of jejunal diverticulosis. *Arch Surg* 1963; 86: 732-745.
- Akhass R, Yaffe MB, Fischer C, Ponsky J, Shuck JM. Small-bowel diverticulosis: perceptions and reality. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 383-394.
- Ackerman W. Diverticula and variations of the duodenum. *Ann Surg* 1943; 117: 403-413.
- De Bree E, Grammatikakis J, Christodoulakis M, Tsiftsis D. The clinical significance of acquired jejunoileal diverticula. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2523-2528.
- Bergman S, Koumanis J, Stein LA, Barkun JS, Paraskevas S. Duodenal diverticulum with retroperitoneal perforation. *Can J Surg* 2005; 48 (4): 332.
- Kouraklis G, Mantas D, Glivanou A, Kouskos E, Raftopoulos J, Karatzas G. Diverticular disease of the small bowel: report of 27 cases. *Int Surg* 2001; 86 (4): 235-239.
- Psathakis D, Utschakowski A, Muller G, Broll R, Bruch HP. Clinical significance of duodenal diverticula. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 257-260.
- Zoepl T, Zoepl DS, Arnold JC, Benz C, Riemann JF. The relationship between juxtaapillary duodenal diverticula and disorders of the biliopancreatic system: analysis of 350 patients. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 56-61.
- Scudamore CH, Harrison RC, White TT. Management of duodenal diverticula. *Can J Surg* 1982; 25: 311-314.
- Duarte B, Nagy KK, Cintron J. Perforated duodenal diverticulum. *Br J Surg* 1992; 79: 877-881.
- Miller G, Mueller C, Yim D, Macari M, Liang H, Marcus S, Shamamian P. Perforated duodenal diverticulitis: a report of three cases. *Dig Surg* 2005; 22 (3): 198-202.

INFARCTUL SPLENIC ÎN ENDOCARDITĂ. PREZENTARE DE CAZ

S. Luncă¹, D. Păduraru², S.N. Romedea¹, I. Harutaka³, C. Moroșanu¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Clinica de Urgențe Chirurgicale

2 Catedra de Anatomie

Universitatea de Medicină "Louis Pasteur" Strasbourg

3 IRCAD/EITS

SPLenic INFARCTION IN ENDOCARDITIS: CASE REPORT (Abstract): Splenic infarction is a very rare event though it can occur in a multitude of conditions with general or local manifestations. Splenic involvement in infectious endocarditis can be either infarction or abscess formation. The clinical picture is usually nonspecific and the diagnosis is often not initially suspected. We present a case of a 67 year-old male patient with infectious endocarditis who has been diagnosed with a splenic infarction by abdominal CT scan. The infarction was a result of septic embolization from the infected endocardium. The patient was initially managed conservatively with triple antibiotic therapy and regular follow-up ultrasound scan. The persistence of abdominal symptoms and the suspicion of splenic abscess formation led to the decision of performing splenectomy. Although imaging can characterize the nature of a splenic lesion, it is sometimes impossible to differentiate between infarction and abscess without histopathological confirmation. Splenic infarction should be suspected in all patients with a past history of thromboembolic disease who complain of left upper quadrant pain and present with localized or systemic inflammatory signs. Unfavorable clinical course and suspicion of abscess formation are indications for surgery. The characteristic features of splenic infarction are discussed together with a review of the recent literature. **Key words:** SPLenic INFARCTION, ENDOCARDITIS, LAPAROSCOPIC SPLENECTOMY

Incidența infarctului splenic (IS) în patologia splinei este rară, în literatură existând puține rapoarte, majoritatea sub formă de prezentare de caz (1,2). IS sunt întâlnite în principal în cadrul bolilor hematologice și maladiilor cu potențial trombo-embolic și mai rar după afecțiuni locale abdominale (3). La pacienții tineri IS este cel mai adesea întâlnit în anemia cu celule în seceră. Alte potențiale cauze sunt bolile valvulare cardiace, policitemia Vera, înlocuirea de valvă, endocardita, boala Gaucher sau pancreatita (5,6,7,8,9,10).

Diagnosticul de IS este adesea nesuspectat, simptomatologia fiind cel mai frecvent pusă pe seama afecțiunilor principale, iar numeroase cazuri sunt descoperite întâmplător sau la autopsie. IS nu are indicație operatorie primară. Evoluția către abces și hemoragie reprezintă principalele indicații operatorii (1,2,3,4).

Prezentăm cazul unui pacient cu infarct splenic post-endocardită infecțioasă, la care diagnosticul nu a fost suspectat inițial și care a necesitat splenectomie, aceasta fiind realizată cu succes pe cale laparoscopică.

PREZENTARE DE CAZ

Un pacient de 67 ani, bărbat, se prezintă la spital pentru febră (41 °C), frison, dureri abdominale epigastrice și în hipocondrul drept, icter sclero-tegmentar. În antecedentele patologice figurează o protezare de valvă aortică pentru insuficiență aortică cu 7 ani în urmă. Clinic, pacientul prezenta la momentul evaluării inițiale un abdomen suplu cu o ușoară sensibilitate la palpare în hipocondrul drept. Examenenele biologice arătau o alterare a probelor funcționale hepatice (AST 100 U/dL, ALT 78 U/dL, GGT 332 U/dL, LDH 166 U/dL, bilirubina 36,5 mg/dL), proteina C-reactivă 66 mg/L, trombocite 514.000/mm³, leucocite 9420/mm³. Hemoculturi succesive relevă prezența de *Staphylococcus epidermidis* și se realizează o echocardiografie. Se stabilește diagnosticul de endocardită cu *Staphylococcus epidermidis* și pacientul este transferat la 10 zile de la prezentare în clinica de cardiologie, unde este începută o antibioterapie cu triplă asociere. În fața persistenței acuzelor dureroase abdominale, alterării testelor hepatice și prezenței icterului, un scanner abdominal este realizat. Acesta relevă prezența unei imagini hipodense în

2/3 inferioare ale splinei, aspect sugestiv pentru diagnosticul de infarct splenic (fig. 1). Se adoptă o atitudine terapeutică conservatoare. Sub antibioterapie, evoluția inițială este favorabilă, cu dispariția sindromului septic și normalizarea constantelor biologice.

Pentru leziunea splenică, pacientul este ulterior urmărit prin examene ecografice. O ecografie realizată la 6 zile de la examenul computer tomografic ridică suspiciunea transformării în abces splenic. Computer tomografia de control relevă de asemenea o imagine (3x4x5 cm) ce poate sugera o modificare a zonei de infarct (fig. 2). Tratamentul conservator este continuat, dar persistența durerilor abdominale și suspiciunea prezenței unui infarct splenic complicat cu un abces stabilesc indicația de splenectomie. Evoluția postoperatorie a fost marcată de apariția unei tulburări de ritm cardiac, tratată în serviciul de cardiologie.

Examenul anatomo-patologic obiectivează prezența unui infarct splenic, fără elemente citologice anormale. Examenul microbiologic al piesei stabilește prezența a numeroase polimorfonucleare și rari coci Gram pozitivi. Culturile au rămas însă sterile atât pentru germenii aerobi cât și pentru cei anaerobi.



Fig. 1. Computer tomografie demonstrând prezența unui infarct splenic voluminos



Fig. 2. Computer tomografie după 6 zile sugerând prezența abcesului splenic

DISCUȚII

IS apare într-un număr mare de afecțiuni generale și locale. În peste două treimi din cazuri apariția IS este în relație directă cu o afecțiune hematologică sau trombo-embolică (3,4,5,6,7,10). În afecțiunile hematologice, fie maligne (leucemii, limfoame, mielofibroză), fie benigne (anemia falciformă, policitemia vera etc.) se produce o congestie a circulației splenice prin aglomerarea anormală de elemente celulare circulatorii în perioadele de hipoxie sau acidoză (4). De asemenea, embolizarea în circulația sistemică poate conduce la infarct splenic. Cel mai frecvent apare prin mobilizarea unor trombi parietali de la nivelul atrului sau ventriculului stâng, așa cum se întâmplă în infarctul miocardic, endocardite, la purtătorii de proteze valvulare, pacienții cu fibrilație atrială, ateromatoză aortică, graft aorto-toracic infectat (1,2,3,4).

Incidența leziunilor splenice în cursul endocarditelor poate depăși 50% (11). Pe seriile autopsice comunicate, această incidență variază între 44%-52% (1,2,12). Ting et al. (10) comunică pe o serie de 29 de asemenea pacienți asimptomatici la care a realizat sistematic un CT scanner abdominal o incidență a infarctului splenic de 38%. Studiile autopsice relatează o incidență a infarctului splenic de 9% pentru pacienții cu deces precoce după infarct miocardic, dar seriile clinice raportează o incidență mult mai mică a embolizării splenice, probabil datorită tabloului clinic asimptomatic (10,11,12).

IS poate surveni practic la orice vârstă, iar etiologia sa a fost asociată cu vârsta. Astfel, Jaroch et al. (3), analizând 152 de cazuri, subliniază că pacienții tineri, sub 40 de ani, prezintă mai frecvent afecțiuni hematologice, iar cei în vârstă – afecțiuni trombo-embolice. Noares et al. (4), analizând 59 pacienți, găsește o vârstă medie de 55 ani, valoare similară celor anterior ra-

portate în literatură, dar în această serie pacienții cu afecțiuni hematologice au fost mai în vârstă față de cei cu afecțiuni trombo-embolice, 58 de ani și respectiv 44 de ani.

Alte cauze de IS sunt: afecțiuni vasculare (hipertensiunea portală), colagenoze (LES, PAN), sarcoidoza, amiloidoza, traumatismele abdominale, iatrogene (cateterizarea trans-femurală a cordului stâng, embolizarea hemoragiilor splenice, scleroterapie pentru varice eso-gastrice sângerânde), operatorii, în intervenții ca pancreatctomie, transplant hepatic sau medicamentoase - administrarea de cocaină, vasopresină, eritropoetină, pancreatite, cancer de pancreas (1, 2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12).

Tabloul clinic al infarctului splenic este foarte variabil, de la asimptomatic (descoperit fortuit, la autopsie sau intraoperator în cadrul unei intervenții pentru o altă afecțiune) până la abdomen acut, determinat de ruptura splenică. Se consideră că aproximativ 1/3 din cazurile de infarct splenic sunt asimptomatice (1,2,4).

Simptomul principal este reprezentat de durerea în hipocondrul stâng. Aceasta poate fi severă, cu iradiere în umărul stâng (semnul Kehr) sau dorsal. Analizând 211 pacienți cu infarct splenic (3,4), durerea în hipocondrul drept a fost prezentă la aproximativ 70% dintre pacienți. Febra reprezintă un alt semn clinic valoros, fiind prezentă la 70% din pacienții cu infarct splenic embolic din seria lui Noares (4). Alte simptome mai frecvent întâlnite: grețurile, vărsăturile, frisoanele. Icterul nu face parte din tabloul clinic curent al infarctului splenic. Acesta poate apare în cadrul asocierii unei stări septice deoarece în cazul pacienților cu un proces infecțios sever, afectarea hepatică nu este o raritate. Datorită variabilității tabloului său, infarctul splenic rămâne adesea nesuspectat, multe diagnostice fiind stabilite post-mortem. O'Keefe et al. (13) comunică o serie autopsică de 96 cazuri diagnosticate cu infarct splenic în care doar

10% au fost suspectate clinic, deși leziunea splenică a contribuit semnificativ la morbiditate și mortalitate în 44% din cazuri.

Ca anomalii relevante ale testelor biochimice pot apare trombocitoza, creșteri ale LDH (14), așa cum s-a întâmplat și în cazul pacientului nostru. Simptomatologia pacientului nostru a fost oarecum relevantă și coroborată cu istoricul de chirurgie vasculară, ar fi putut ridica de la început suspiciunea unui infarct splenic.

Pentru stabilirea unui diagnostic corect, medicul are la dispoziție o serie de explorări. Dintre acestea CT pare să fie cea mai utilă. O zonă hipodensă bine definită identificată la nivelul parenchimului splenic, without contrast enhancement este sugestivă pentru diagnosticul de infarct (15). CT-scanner s-a dovedit util în stabilirea diagnosticului de infarct splenic la pacienții cu endocardită bacteriană, demonstrând prezența acestuia chiar la pacienți asimptomatici (16). Fără a avea aceeași sensibilitate ca examenul CT, ecografia poate diferenția o imagine hipocogenă tipică de infarct splenic de o imagine hiperecogenă sugestivă pentru o leziune vindecată (17,18). Cel mai adesea aspectul ecografic obținut este cel al unei arii hipocogene sau anizogene. În stadiile inițiale, ecografia este mai puțin sensibilă decât CT pentru că nu poate diferenția precis zonele infarctate de cele normale. Dacă apare lichefierea țesutului infarctat, atunci acest examen devine mult mai sensibil. De aceea, ecografia este utilă mai ales în urmărirea pacienților cu diagnostic de infarct splenic datorită complicațiilor ce pot apare ulterior și care pot fi astfel diagnosticate: abces, hematom splenic, ruptură de splină.

Uneori, aspectul CT poate fi dificil de diferențiat de cel din traumatisme sau inflamații, în această situație imaginea incluzând și o arie marginală de mică densitate fie bine circumscrisă, fie difuză, neregulată (16). Nuclear scan imaging a fost utilizată,

oferind bune rezultate în diagnosticarea infarctelor splenice. Jaroch et al. (3) stabilește diagnosticul de infarct splenic în 90% din cazuri utilizând această metodă (nuclear scan liver-spleen) și doar în 75% din cazuri prin CT. De aceea, această metodă trebuie folosită ori de câte ori CT nu a putut fi realizat sau când examenul CT și ecografia nu au reușit să evidențieze leziuni la nivelul splinei (19). Angiografia este indicată atunci când o cauză vasculară este suspiciată (20). În cazurile de diagnostic dificil, examenul RMN poate fi utilizat, acesta diferențiind foarte bine leziunile splenice (21,22).

Trouillet et al. (11), analizând datele provenite de la 4 centre universitare asupra a 225 de pacienți diagnosticați cu endocardită infecțioasă observă că cercetarea leziunilor splenice nu este sistematică: o treime din pacienți nu au beneficiat de CT sau ecografie, iar diagnosticul leziunilor splenice a depins de tehnica utilizată - 35% în CT, 9% în cazul utilizării ecografiei și 36% atunci când aceste metode au fost asociate.

Nu întotdeauna metodele imagistice reușesc să diferențieze imaginea unui infarct splenic de cea a unui abces, uneori aceasta fiind imposibilă cât timp nu există o confirmare anatomică. Au existat cazuri când examenul anatomo-patologic a evidențiat coexistența celor două entități pe aceeași piesă (12). Atunci când etiologia este reprezentată de un embol septic, așa cum s-a întâmplat și în cazul nostru, suspiciunea unui abces trebuie ridicată întotdeauna. A fost propusă ca metodă de tranșare a diagnosticului puncția cu ac fin, dar rezultatele rămân a fi evaluate (10). Incidența abscesului rămâne totuși scăzută, fiind de 2% pe seriile clinice (diagnostic imagistic și operator) și 6% pe seriile autopsice (12,23).

Evoluția infarctelor splenice este dependentă în mare măsură de etiologie. Atunci când un vas splenic mare este obstruat, evoluția infarctului splenic către abces

poate apare frecvent. În mod obișnuit însă infarctele splenice evoluează spre rezoluție progresivă cu remiterea simptomelor. Într-o serie de 59 de pacienți, 20% din cazuri a evoluat către complicații, în 10 cazuri apărând abcese, iar în 2 cazuri ruptură de splină (4). Analizând 907 cazuri de endocardită din literatură, 62 de abcese splenice au fost identificate (10,12,23,24).

Germenii cel mai frecvent implicați în abcesul splenic au fost stafilococ auriu și streptococ în peste 2/3 din cazuri (10,12,23,24). În cazul nostru, hemoculturile au fost pozitive pentru *Staphylococcus epidermidis*, examenul microscopic direct a relevat prezența de rari coci Gram pozitivi și a numeroase leucocite polimorfonucleare, dar culturile au rămas sterile atât pentru germenii aerobi, cât și pentru cei anaerobi.

Pe 4 serii din literatură (10,12,23,24), din 62 cazuri de infarct splenic post-endocardită, doar 8 s-au complicat cu ruptură splenică.

Infarctul splenic nu are o indicație chirurgicală primară. Prezența complicațiilor, persistența simptomelor sau o altă condiție patologică asociată, cum ar fi o afecțiune hematologică indică splenectomia. Dacă nici una dintre aceste situații nu se impune, pacientul este urmărit, controlul echografic fiind recomandat pentru a evidenția eventuala evoluție către complicații. Indicația de administrare de antibiotice și agenți antiplachetari nu a fost clar stabilită. De asemenea, nu există date clare privind implicarea lor în creșterea susceptibilității

la apariția sindromului post-splenectomie. Când a fost stabilită indicația chirurgicală, splenectomia reprezintă procedura de elecție. Aceasta poate fi realizată cu succes și pe cale laparoscopică, deși uneori se poate dovedi dificilă datorită inflamației perisplenice și aderențelor. Ori de câte ori este posibil splenectomia parțială este de preferat datorită existenței riscului de sepsis post-splenectomie. Rata complicațiilor post-splenectomie se situează între 20-36%, iar mortalitatea este de ordinul a 5% (3,13).

CONCLUZII

Infarctul splenic reprezintă o patologie rară, dar care trebuie suspectată ori de câte ori la un pacient cu antecedente de boală trombo-embolică apare o simptomatologie dureroasă abdominală în hipocondrul stâng asociată cu semne inflamatorii. Pentru stabilirea diagnosticului un indice de suspiciune crescut este necesar. Examenul CT este astăzi metoda preferată pentru diagnosticarea infarctului splenic. Evoluția infarctelor splenice este frecvent benignă, dar transformarea în abces reprezintă o posibilitate. Diferențierea clinică între infarctul și abcesul splenic este adesea imposibilă. Examenul echografic s-a dovedit util în urmărirea pacienților cu infarct splenic. Persistența simptomatologiei, suspiciunea evoluției spre abcedare reprezintă indicații de splenectomie. Splenectomia poate fi realizată laparoscopic în condiții de siguranță, această metodă contribuind fără îndoială la scăderea morbidității și mortalității.

BIBLIOGRAFIE

1. Sheld MW, Sande MA. Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell GL, Douglas GR, Bennett JE editors. *The Principles and Practice of Infectious Diseases*. IV ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. 740-783.
2. Bush LM, Johnson CC. Clinical syndrome and diagnosis. In: Kaye D editor. *Infective Endocarditis*. New York: Raven Press, 1992. 99-115.
3. Jaroch MT, Broughan TA, Hermann RE. The natural history of splenic infarction. *Surgery* 1986; 100: 743-749.

4. Nores M, Phillips EH, Morgenstern L, Hiatt JR. The clinical spectrum of splenic infarction. *Am Surg* 1998; 64: 182-188.
5. Orringer EP, Fowler VG Jr, Owens CM et al. Case report: Splenic infarction and acute splenic sequestration in adults with hemoglobin SC disease. *Am J Med Sci* 1991; 302: 374-379.
6. Sugarman J, Samuelson WM, Wilkinson RI-I Jr et al. Pulmonary embolism and splenic infarction in a patient with sickle cell trait. *Am J Hematol* 1990; 33: 279-281.
7. Downer WR, Peterson MS. Massive splenic infarction and liquefactive necrosis complicating polycythemia Vera. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 79-80.
8. Hill SC, Damaski BM, Ling A et al. Gaucher Disease: Abdominal MR imaging findings in forty-six patients. *Radiol* 1992; 184: 561-566.
9. Fishman EK, Soyer P, Bliss DF et al. Splenic involvement in pancreatitis: spectrum of CT findings. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 631-635.
10. Ting W, Silverman NA, Arzouman DA et al. Splenic septic emboli in endocarditis. *Circulation* 1990; 82: 105-109.
11. Trouillet JL, Hoen B, Battik R. Les atteintes spléniques au cours des endocardites infectieuses. *Rev Med Interne* 1999; 20: 258-263.
12. Le Thi Huong Du, Wechsler B, Cabane J, Herson S, Godeau P, Chomette G. L'atteinte splénique dans l'endocardite infectieuse. *Ann Med Interne* 1984; 135: 181-188.
13. O'Keefe JH, Holmes DR, Schaff HV et al. Thromboembolic splenic infarction. *Mayo Clinic Proc* 1986; 61: 967-972.
14. Fripiat F, Donckier J, Vandenbossche P, Stoffel M, Boland B, Lambert M. Splenic infarction: report of three cases of atherosclerotic embolization originating in the aorta and retrospective study of 64 cases. *Acta Clin Belg* 1996; 5: 395-402.
15. Maier W. Computed tomography in the diagnosis of splenic infarction. *J Radiol* 1982; 2: 202-204.
16. Haft JJ, Altieri J, Smith LG et al. Computed tomography of the abdomen in the diagnosis of splenic emboli. *Arch Intern Med* 1988; 148: 193-197.
17. Shirkoda A, Wallace S, Sokhandan M. Computed tomography and ultrasonography in splenic infarction. *J Can Assoc Radiol* 1985; 36: 29-33.
18. Maresca G, Mirk P, De Gaetano AM et al. Sonographic patterns in splenic infarction. *J Clin Ultrasound* 1986; 14: 23-28.
19. Chin JK, McCormick PA, Hilson AJ, et al. Liver/spleen scintigraphy for diagnosis of splenic infarction in cirrhotic patients. *Post Grad Med J* 1993; 69: 715-717.
20. Rojas RH, Lange R. Pseudoaneurysm of the spleen artery. *JAMA* 1970; 213: 627.
21. Gualdi GF, Volpe A, Poletti E, et al. Focal lesion of the spleen: Contribution of magnetic resonance imaging. *Clin Ter* 1994; 145: 49-52.
22. Rabushka LS, Kawashima A, Fishman EK. Imaging of the spleen: CT with supplemental MR examination. *Radiographics* 1994; 14: 307-332.
23. Robinson SI, Saxe JM, Lucas CE, Arbulu A, Ledgerwood AM, Lucas WF. Splenic abscess associated with endocarditis. *Surg* 1992; 112: 781-787.
24. Johnson JD, Raff MJ, Bamwell PA, Chun CH. Splenic abscess complicating infectious endocarditis. *Arch Intern Med* 1983; 143: 906-912.

TUMORILE CHISTICE MUCINOASE ALE PANCREASULUI

M.R. Diaconescu¹, M. Glod¹, I. Costea¹, V. Bulimar¹, Mirela Grigorovici²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T Popa" Iași

Facultatea de Medicină Dentară

1 Clinica a IV-a Chirurgie

Spitalul Clinic C.F. Iași

2 Laboratorul de Anatomie patologică

CYSTIC MUCINOUS TUMORS OF THE PANCREAS (Abstract): Mucinous cystic tumors (MCTP) are uncommon borderline lesions of the pancreas that may often be misdiagnosed as pseudocysts and have unknown propensity to malignancy. During the last two decades in our clinic of 38 patients with cystic lesions of the pancreas two presented MCTP: a 48-year-old woman with a cyst located in the body and tail of the pancreas and a 59-year-old man with a tumor situated in the head of the gland producing an obstructive jaundice. Ultrasonography and computer tomography confirmed the presence of the cystic mass in both patients but the precise diagnosis was made only after the histologic examination of the removed lesions. With an attempted curative resection: distal pancreatectomy with preservation of the spleen in the first case and a Whipple procedure in the second one, both cases were cured. Pathology do not reveal malignant transformations. Both patients were alive, had no complaints or recurrences at 12 and 24 month after surgery. The treatment of choice in such cystic tumors is surgical removal as untreated these lesions may progress to neoplastic degeneration. **Key words:** PANCREAS TUMORS, CYSTIC, MUCINOUS

Bogăția tisulară și funcțională a pancreasului determină o dinamică particulară a spectrului leziunilor tumorale ale acestui organ, noi entități și clasificări fiind continuu (re)descoperite sau propuse în literatura de specialitate. Și în cazul leziunilor chistice – alături de pseudochisturi care constituie 90% din cazuri este descris un grup heterogen de chisturi "adevărate", majoritatea dezvoltate din epiteliul canalelor glandulare și care secretă un conținut variabil (seros, mucinos), deosebindu-se în principal trei varietăți: chistadenoamele seroase (frecvent întâlnite), chistadenoamele mucinoase (TCMP) mai rare și cu varianta malignă – chistadenocarcinomul și tumorile papilare mucinoase intraductale, cărora li se adaugă un mozaic lezional divers –

chisturi congenitale, limfovaskulare, neuroendocrine, endometriale, parazitare etc. (1, 2,3,4,5,6,7).

Importanța TCMP derivă din două considerente principale:

- dificultățile de diferențiere exactă cu alte leziuni (pseudo)chistice ale pancreasului, Warshaw (1990) constatând că 37% din pacienții diagnosticați cu pseudochisturi, au în realitate neoplazii chistice adevărate (2);

- imprevizibilitatea evoluției mai mult sau mai puțin îndepărtate către malignitate, posibilă totuși în 80% din cazuri fapt care impune o abordare "agresivă" atât în evaluare, cât și în tratamentul chirurgical (8).

În experiența clinicii în ultimele două decenii (1987-2006) am înregistrat 38 tu-

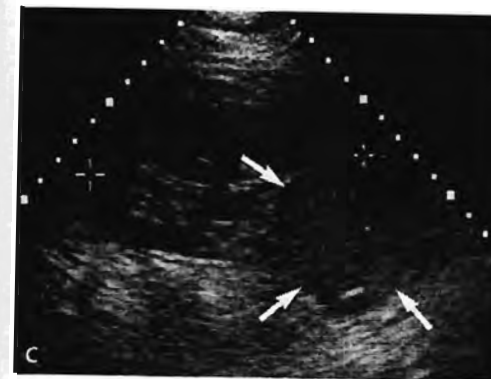


Fig. 1. Bolnava GE. Ecografia evidențiază tumora chistică corporeocaudală

mori chistice pancreatice între care doar două TCM confirmate histopatologic și rezolvate corespunzător.

PREZENTAREA CAZURILOR

Bolnava GE de 48 ani se adresează clinicii pentru prezența unei formațiuni tumorale de circa 6 cm Ø situată în hipocondrul drept, regulată, puțin mobilă, cu consistență ferm elastică, sensibilă la eforturi și palpate. Se asociază vagi fenomene dispeptice (grețuri, balonări). Din antecedentele fără importanță lipsesc pancreatita acută sau o suferință cronică. Biologic notăm o modestă anemie dar amilaze și markeri tumorali (CEA) în limite normale. Ecografia evidențiază o formațiune ovalară cu marele ax dispus transversal având Ø de 6x5 cm situată la nivel corporeo-caudal pancreatic. Formațiunea are un aspect chistic cu perete subțire, septat și un conținut omogen hipoeogen. Și CT oferă date asemănătoare, în plus un aspect normal a restului pancreasului, ficatului și splinei (fig. 1).

Cu diagnosticul de TC pancreatică se intervine constatându-se o formațiune chistică cu caractere benigne, bine delimitată, de consistență elastică, dezvoltată la marginea inferioară a glandei și care poate fi ușor îndepărtată printr-o rezecție corporeocaudală, conservându-se o margine sănătoasă spre dreapta și reușindu-se păstrarea

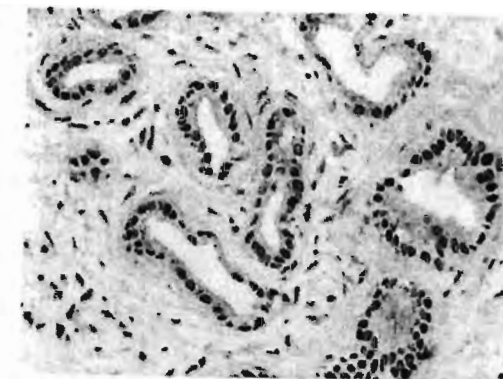


Fig. 2. Bolnava GE. Aspect histologic de chistadenom mucinos

splinei.

Pe secțiune formațiunea prezintă o cavitate unică, mai mult sau mai puțin regulată care conține lichid vâscos de culoare brun-verzuie. Formațiunea nu comunică cu vreun canal pancreatic. Examenul histopatologic: chistadenom mucinos simplu (fig. 2).

Evoluția postoperatorie este simplă. Recontrol la un an este fără semne de recidivă.

Bolnavul CI de 59 ani este internat pentru icter obstructiv cu toate caracterele clinice (absența durerilor, sindrom colestatic, semn Courvoisier-Terrier), biologice și imagistice (prezența unei tumori cefalopancreatice de circa 3 cm Ø cu o cavitate centrală la US și CT și dilatare retrogradă a arborului biliar) proprii unui adenocarcinom ductal pancreatic (fig. 3). De remarcat ab-

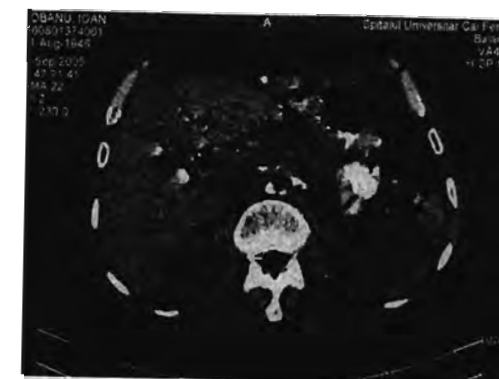


Fig. 3. Bolnav CI. CT evidențiază tumora cefalopancreatică cu degenerare chistică



Fig. 4. Bolnav CI. Piesa operatorie

sența unor suferințe pancreatice acute sau cronice.

Intraoperator se confirmă prezența tumorii și a efectelor mecanice ale acesteia, absența adenopatiei și a depozitelor secundare și se decide și se practică în condiții bune o exereză duodenopancreatică cefalică tip Whipple.

Piesa secționată prezintă o formațiune chistică de circa 3 cm Ø cu perete foarte gros - 0,8 cm - regulat, cu o cavitate centrală multiloculară delimitată de septuri în interior, conținând un lichid vâscos, tulbure, de culoarea muștarului (fig. 4). Histopatologic: cistadenom mucinos cu zone displazice și hiperplazice, dar fără aspecte de malignitate.

Evoluția postoperatorie este favorabilă, bolnavul părăsind clinica a 10-a zi postoperator fără acuze la controalele clinice, biologice și imagistice la 6, 12 și 24 luni.

DISCUȚII

Tumorele chistice mucinoase reprezintă 10% din totalitatea leziunilor chistice respectiv 1% din neoplaziile pancreasului. Tumorele au o netă predominanță feminină (80% din cazuri) și o frecvență maximă în decada a șasea de vârstă (limite 18-82 ani) (1,2,3,4,5).

TCMP pot evolua numeroși ani asimptomatic sau cu tulburări minime, deseori fiind

descoperite fortuit la o examinare clinică sau imagistică pentru alte suferințe.

Cele mai frecvente manifestări descrise sunt durerea abdominală de intensitate medie, vag descrisă (uneori cu iradiere dorsală), tulburările dispeptice, diminuarea ponderală ca și descoperirea unei mase tumorale sau a unor fenomene compresive (icter).

În formele maligne se adaugă simptome datorate invaziei sau metastazelor după cum în cazul producerii de gastrină sau polipeptide vasoactive de către tumoră, pot apare manifestări sistemice caracteristice.

Spre deosebire de leziunile mucinoase intraductale, TCMP nu comunică cu canalul Wirsung fiind dezvoltate la periferia glandei (3,4).

Morfologic TCMP se prezintă ca tumori uni și mai des multiloculare variind între 2-30 cm R având o localizare predominantă la nivelul corpului și cozii pancreasului (77% din cazuri) și o suprafață netedă ori cu neregularități și proliferări papilare în lumen. Ele au un perete dens, fibros, putând conține calcificări și conțin mucină vâscoasă, tulbure uneori hemoragică, secretată de suprafața internă (5,6,7).

Histologic peretele intern al chistului este alcătuit din celule epiteliale înalte, „columnare” producătoare de mucină citoplasmică ce poate realiza o proliferare hiperplastică sau displazică benignă dar și una borderline cu atipii marcate mergând până la aspecte maligne mai mult sau mai puțin extinse sau invazive. Malignitatea certă e susținută de imunoreactivitatea p53 și de aspectul ovarian-like al stromei - element caracteristic al TCMP (5,6,7).

În ansamblu TCMP pot găzduind întreg spectrul celular de la benign la malign pot fi considerate leziuni precanceroase (4).

Diagnosticul TCMP este dificil mai ales în cazul tumorilor uniloculare. Majoritatea autorilor insistă asupra importanței absenței antecedentelor de pancreatită acută sau cronică care susțin existența unui pseudochist.

Sunt descrise totuși observații excepționale care succed unei pancreatite acute asociind chiar un pseudochist.

Examenul radiologic pot evidenția calcificări parietale și deplasările organelor vecine.

Ultrasonografia (US) rămâne examenul cel mai accesibil obiectivând existența tumorii, sediul, dimensiunile și caracterul chistic uni sau multilocular, prezența septurilor și a calcificărilor, ca și a neregularităților sau nodulilor parietali, precum și ecogenitatea conținutului. Investigația permite aspirarea conținutului mucinos și prelevarea de biopsii (semnificative doar în 20% din cazuri) (9,10).

Variante ale US: endoUS este considerată o investigație de vârf și poate aduce precizări asupra locației, modificărilor parietale și a raporturilor tumorii cu canalul Wirsung în timp ce US laparoscopic (LAPUS) permite o evaluare macroscopică superioară (11,12).

Koito (1997) precizează caracterele TCMP (potențial) maligne așa cum apar la endoUS: formațiune voluminoasă, multiple (până la 6 cavități), hipoeconică, cu pereți și septuri groase de 2-3 mm, intens ecogene, ca și prezența unor structuri parietale neregulate cu proiecții papilare în lumenul formațiunii (13).

Computertomografia spirală, cea cu secțiuni multiple sau mai ales cea dinamică furnizează în unele situații argumente pentru diferențierea TCMP benigne de chistadenocarcinoame: densitatea conținutului, alternanța componentelor chistice și solide parietale, prezența excrescențelor parietale și desigur a invaziei și metastazelor (14,15).

Rezonanța magnetică combinată cu colangiografia arată un semnal scăzut pentru nodulii parietali și o intensitate a conținutului proporțională cu încărcătura proteică în timp ce PET are o acuratețe superioară CT în identificarea TCMP maligne (16).

Analiza conținutului chisturilor pentru markeri tumorali: prezența CEA - poate diferenția chisturile maligne la valori peste

190 ng/ml (dar nu poate prevedea malignizarea) de cele benigne, CA (antigen carbohidrat) 1.25 este de asemenea crescut în carcinoame în timp ce CA 19.9 este nediscriminatoriu. Vâscozitatea ridicată a mucinei la care se adaugă examenul citologic caracteristic pot aduce argumente solide atât pentru malignitate cât și în diferențierea altor leziuni (17).

Tratamentul tumorilor chistice ale pancreasului nu este standardizat, varietățile seroase putând fi „supravegheate activ” clinic și imagistic, în timp ce în cazul tumorilor mucinoase indicația unei exereze reglate apare categoric formulată chiar în lipsa unui diagnostic histologic exact fiind bazată pe intensitatea simptomelor, volumul și localizarea tumorii dar mai ales pe potențialul malign.

S-au practicat rezecții pancreatice cefalice tipice sau cu conservarea duodenului, pancreatomei centrale sau caudale, cu sau fără conservarea splinei ca și enucleerea sau în ultimii ani abordul laparoscopic al TCMP (3,6,8,18,19,20).

De subliniat și dificultățile de apreciere intraoperatorie a acestor leziuni ca și a modificărilor mai mult sau mai puțin importante ale pancreasului adiacent, limitele ultrasonografiei și chiar a biopsiei intraoperatorii, toate comandând ca exereza să fie făcută în țesut sănătos.

Cu toate acestea prognosticul TCMP benigne sau chiar borderline este bun cu o rată de supraviețuire de 95% la 5 ani și respectiv de 50-75% pentru cazurile maligne corect rezecate (20).

CONCLUZIE

Datorită lipsei certitudinii absolute a diagnosticului în TCM și încadrării lor în categoria leziunilor premaligne, o atitudine terapeutică „agresivă”, cu o exereză chirurgicală completă, în egală măsură diagnostică și curativă este de preferat expectativei ale cărei consecințe sunt greu de precizat.

BIBLIOGRAFIE

1. Compagno J, Oertel JE. Mucinos cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma): a clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 573-580.
2. Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski K et al. Cystic tumors of the pancreas. New clinical radiologic and pathologic observations in 67 patients. *Ann Surg* 1990; 212: 432-445.
3. Fukushima N, Mukai K, Kanai Y. Intraductal papillary tumors and mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathologic study of 38 cases. *Hum Pathol* 1997; 28: 1010-1017.
4. Thompson LD, Becker RC, Przygodzi RM. Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: a clinicopathological study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1-16.
5. Goh BK, Tan YM, Chung YF et al. A review of mucinous cystic neoplasms defined by ovarian-type stroma: clinicopathological features of 344 patients. *World J Surg* 2006; 30: 2236-2245.
6. Fernandez del Castillo C, Warshaw AL. Cystic tumours of the pancreas. *Surg Clin N Am* 2001; 75 (5): 1001-1016.
7. Sarr MG, Murr M, Smyr TC. Primary cystic neoplasm of the pancreas. Neoplastic disorder of emerging importance: current state of the art and unanswered questions. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 417-430.
8. Horvath KD, Chabot JA. An aggressive resectional approach to cystic neoplasm of the pancreas. *Am J Surg* 1999; 178: 264-274.
9. Michael H, Gress F. Diagnosis of cystic neoplasm with endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; 12: 719-733.
10. Rickes S, Unkrodt K, Neye H. Differentiation of pancreatic tumours by conventional ultrasound, unenhanced and echo-enhanced power Doppler sonography. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1313-1320.
11. Kubota K, Noie T, Sano K et al. Impact of intraoperative ultrasonography on surgery for cystic lesions of the pancreas. *World J Surg* 1997; 21: 72-77.
12. Schachter PP, Shimonov M, Czerniak A. The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; 12: 759-767.
13. Koito K, Namieno T, Nagakawa T et al. Solitary cystic tumors of the pancreas: comparison of the MR imaging with CT. *Radiology* 1989; 171: 53-56.
14. Sayer P, Rabenandran A, vanBeer M. Computertomography of the pancreas. Dynamic CT studies. *Comp Assist Tomogr* 1994; 18: 420-426.
15. Sahani D, Prasad S, Saini S. Cystic pancreatic neoplasms evaluation by CT and magnetic resonance cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; 12: 657-672.
16. Sperti C, Pasquali C, Chierichetti F. Value of the 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with cystic tumors of the pancreas. *Ann Surg* 2001; 234 (5): 675-680.
17. Lewandrowski KB, Southern JF, Pins MR et al. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts. A comparison of pseudocysts, serous cystadenoma, mucinous cystic neoplasms and mucinous cystadenocarcinoma. *Ann Surg* 1993; 217: 41-47.
18. Warshaw A, Rattner DW, Fernandez del Castillo C. Middle segment pancreatectomy: a novel technique for conserving pancreatic tissue. *Arch Surg* 1998; 133: 327-331.
19. Matsumoto T, Kitano S, Yashida T. Laparoscopic resection of a pancreatic mucinous cystadenoma using laparoscopic shears. *Surg Endosc* 1999; 13: 172-173.
20. Carboni F, Lepiane P, Santaro R et al. Cystic pancreatic neoplasm: 12 years surgical experience. *J Exp Clin Cancer Res* 2006; 25: 167-175.

PROTRUZIE ACETABULARĂ BILATERALĂ CU COXARTROZ ? PREZENTARE DE CAZ

O. Alexa¹, I. Popia², F. Ciornohac¹, D. Păduraru²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Disciplina de Ortopedie Traumatologie

2 Disciplina de Anatomie

PRIMARY TOTAL HIP ARTHROPLASTY IN BILATERAL ACETABULAR PROTRUSION, CASE REPORT (Abstract): Acetabular protrusion is a clinical entity consisting of deepening of the acetabulum and consequent sinking of the femoral head within this cavity, uni- or bilaterally, such that the bottom of the acetabulum protrudes in the pelvic cavity. Etiologically, the disease may be primary or secondary. This article presents the case of a 66-year-old man with primary bilateral acetabular protrusion admitted to our clinic for symptoms involving the hips: pain exacerbated at big effort in erect position and a progressive diminution of the amplitude of movement in both hips. The plain radiograph of the pelvis revealed the deepening of the acetabulum on both sides, intrapelvic protrusion of the bottom of the acetabular cavities, sinking of the femoral heads (and to a certain extent, also the femoral necks) into the acetabula. The articular space was altered bilaterally by osteoarthritic modifications. The diagnosis was bilateral acetabular protrusion with secondary hip osteoarthritis. Subsequently, he underwent bilateral total hip arthroplasty with an additional reinforcement with a Burch-Schneider ring on the left acetabulum. The operations were performed at a 6-months interval, with a favorable postoperative course for both hips. **Key words:** TOTAL HIP ARTHROPLASTY, ACETABULAR PROTRUSION

Protruzia acetabulară este o entitate clinică ce constă în infundarea capului femural la nivelul cavității cotiloide, uni- sau bilateral, astfel încât fundul cavității cotiloide devine proeminent în interiorul micului bazin. Din punct de vedere etiologic, afecțiunea poate fi primară sau secundară. Forma primară, numită și arthrokatachysis sau Otto pelvis, afectează mai frecvent sexul feminin, se manifestă la vârste nu prea înaintate și implică manifestări la nivelul ambelor șolduri. Această formă este un diagnostic de excludere, trebuind eliminate cele 3 posibile tipuri de etiologii: afecțiuni inflamatorii sau infecțioase ale șoldului, deficiente calitative ale structurii osoase acetabu-

lare sau tulburări de creștere și dezvoltare cu răsunet asupra articulației coxofemorale. Forma secundară este rezultatul unei patologii de bază iar posibile etiologii ale protruziei acetabulare secundare sunt (1):

- infecții bacteriene (gonococice, streptococice, stafilococice, sifilis, tuberculoză) sau parazitare (echinococoză)
- afecțiuni inflamatorii (artrită reumatoidă, artropatii, condroliză idiopatică)
- afecțiuni metabolice (boală Paget, osteomalacie, hiperparatiroidism)
- afecțiuni genetice (osteogeneza imperfectă, acrodisostoza, sindromul Marfan (2), sindromul Ehler-Danlos, trisomia 18, sindromul Stickler, neurofibromatoza, si-

clemia, homocistinuria)

- afecțiuni neoplazice primare sau secundare (metastaze sau osteonecroze radioinduse)

- traumatisme soldate cu fracturi acetabulare

- eșecul unei artroplastii totale de șold, primare sau de revizie

PREZENTAREA CAZULUI

Pacientul A.T., de sex masculin, în vârstă de 66 de ani, de ocupație agricultor, s-a prezentat în clinica noastră acuzând dureri și limitarea mobilității ambelor șolduri, apărute în urmă cu aproximativ 18 luni. Istoricul personal și familial al pacientului nu relevă nici o suferință articulară sau de natură reumatologică. În ceea ce privește simptomatologia, durerile erau mai intense pe partea dreaptă și aveau caracter mecanic, apărând la eforturi relativ mici. Limitarea mobilității șoldurilor era de asemenea de natură mecanică, toate mișcările din aceste

articulații fiind blocate brusc peste o anumită amplitudine. De exemplu, abducția era dureroasă și brusc limitată la 25°, probabil datorită unui obstacol de natură osoasă (*impingement*). Mobilizarea pasivă între aceste limite era însă nedureroasă.

Examenul radiologic efectuat pe radiografia de față a bazinului (fig. 1) relevă prezența semnelor radiologice de protruzie acetabulară. Unghiul Wiberg de acoperire a capului femural (W) a avut valori de 73° pe dreapta și 84° pe stânga. Acest unghi este format între 2 linii: o verticală prin centrul capului femural și o linie ce unește centrul capului de sprânceană cotilului și are valori normale de 25-40°. Marginea internă a acetabulului este situată intern de linia ilio-ischiatică a lui Kohler (K), la distanța de 14 mm pe dreapta și 18 mm pe stânga (pe radiografia de față a unui pelvis normal, marginea internă a acetabulului este situată extern de linia lui Kohler). Măsurând distanța de la marginea superioară a

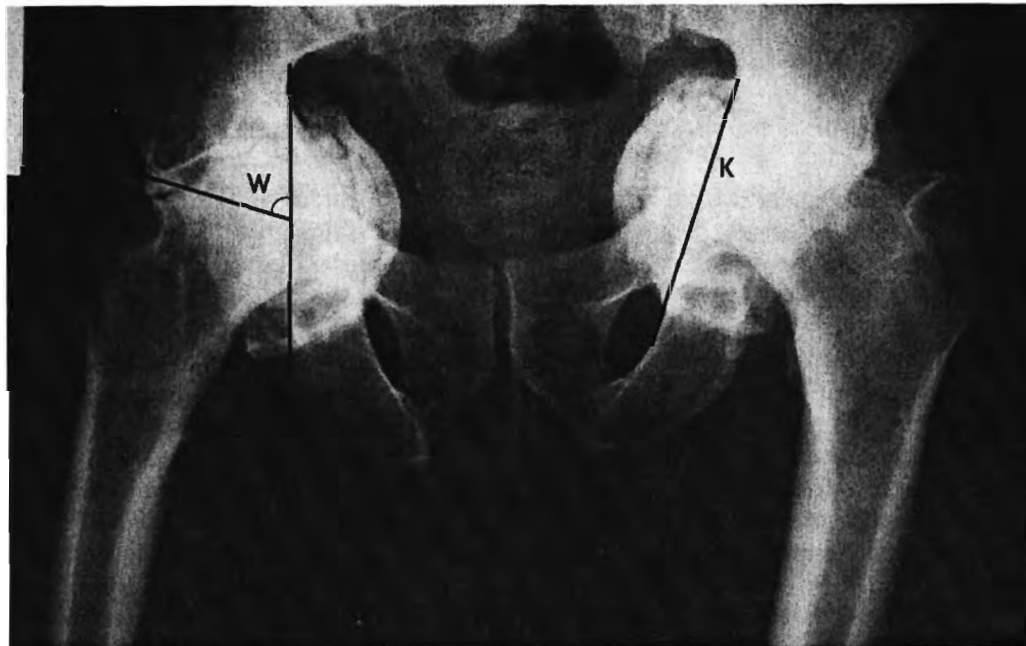


Fig. 1. Radiografia de față a bazinului. Pe șoldul drept este figurat unghiul Wiberg (W), iar pe cel stâng linia ilio-ischiatică Kohler (K).

ramului ascendent al pubisului la conturul proiecției protruzionate a acetabulului, am obținut valorile de 11 mm pe dreapta și 15 mm pe stânga. Astfel, am încadrat leziunea pe partea dreaptă ca fiind de grad II sau moderată (6-15 mm), iar pe partea stângă, de grad III sau severă (peste 15 mm).

De asemenea, se observă pensarea spațiului articular bilateral, prezența osteofitelor și modificările de structură ale capului femural bilateral, fapt ce denotă apariția de modificări degenerative (coxartroză bilaterală).

Dat fiind caracterul bilateral, simultan evolutiv și relativ simetric al afecțiunii, precum și faptului că în urma anamnezei și a examenului clinic și paraclinic riguros nu s-a putut evidenția niciuna dintre cauzele protruziei acetabulare secundare enumerate mai sus, s-a stabilit diagnosticul de protruzie acetabulară cu coxartroză secundară bilaterală.

Opțiunile terapeutice în protruzia acetabulară sunt următoarele (3): artrodeză, excizie-artroplastie, artroplastie cu proteză totală, acetabuloplastie, osteotomie intertrohanteriană de valgizare. În acest caz, luând în considerare o serie de criterii cum ar fi: vârsta pacientului, gradul protruziei și mai ales apariția modificărilor artrozice, am optat pentru artroplastia de șold cu proteză totală bilaterală.

Artroplastiile s-au realizat în două intervenții operatorii la distanță de 6 luni, inițial pe partea dreaptă (fig. 2), unde s-a instalat inițial decompensarea algică și apoi pe partea stângă (fig. 3), unde a fost necesară crearea unui nou fund al acetabulului cu ajutorul unui inel de ranforsare înșurubat tip Burch-Schneider. Între inel și acetabul s-a introdus o greață osoasă cortico-spongioasă recoltată din creasta iliacă. Pe ambele părți, componenta femurală a fost de tip necimentat. Evoluția pacientului a



Fig. 2. Artroplastia șoldului drept



Fig. 3. Artroplastia șoldului stâng



Fig. 4. Rezultat final la 1 an postoperator

fost favorabilă, examenul clinic și radiologic la un an postoperator (fig. 4) relevă o funcționalitate bună a șoldurilor.

DISCUȚII

La ora actuală, cele două metode de tratament larg folosite în protruzia acetabulară sunt osteotomia intertrohanteriană de valgizare și artroplastia totală de șold. Osteotomia de valgizare descrisă de Pauwels (4) are ca rezultat verticalizarea direcției rezultantei forțelor ce acționează asupra peretelui acetabular, reducând presiunea asupra fundului acestuia și schimbând totodată și zona portantă a capului femural. Rosemeyer (5) raportează rezultate foarte bune ale acestei metode când este aplicată în cazuri atent selecționate (pacienți tineri, cu modificări artrozice minime sau absente). McBride (6) raportează de asemeni rezultate foarte bune obținute prin această metodă,

dar recomandă ca procedura să nu fie aplicată pacienților peste 40 ani sau la cei cu leziuni artrozice evidente pe radiografie. În ceea ce privește cazurile cu modificări degenerative în articulație, majoritatea autorilor optează pentru artroplastia cu proteză totală. Sotelo-Garza și Charnley (7) nu au găsit diferențe din punct de vedere al rezultatului postoperator între șoldurile protezate cu și fără protruzie acetabulară. Autorii insistă asupra importanței construirii unei neoarticulații cu centrul cât mai aproape de centrul cotilului original. Ranawat (8) a găsit deteriorarea implantului protetic la 16 din 17 cazuri în care centrul neo-articulației era la mai mult de 1 cm distanță de centrul articulației originale. La această concluzie au ajuns independent și Gates (9) sau Bayley (10).

În ceea ce privește umplerea defectului dintre componenta acetabulară și peretele

cotilului, MacCollum (11,12) consideră eficientă folosirea unei grefe osoase morseleate, aceasta conducând și la așezarea laterală cupei într-o poziție cât mai apropiată de cea anatomică și de asemenea mărinde capitalul osos al peretelui cotiloidian. Acest procedeu este adoptat și de Rosenberg (13) pe 31 pacienți cu protruzie acetabulară se-

cundară artritei reumatoide. Ranawat și Zahn (14), într-un studiu pe 27 cazuri, postulează utilizarea doar a grefei osoase în cazurile cu protruzie peste 5 mm cu deficit osos minim al peretelui cotiloidian medial și adăugarea unui dispozitiv de fixare (ex. inel) când acest deficit este important. În cazurile cu protruzie sub 5 mm, acești autori nu au folosit grefa osoasă.

BIBLIOGRAFIE

1. Van De Velde S, Fillman R, Yandow S. The aetiology of protrusio acetabuli. Literature review from 1824 to 2006. *Acta Orthop Belg* 2006; 72 (5): 524-529.
2. Do T, Giampietro PF, Burke SW et al. The incidence of protrusio acetabuli in Marfan's syndrome and its relationship to bone mineral density. *J Pediatr Orthop* 2000; 20(6): 718-721.
3. Hansen E, Ries MD. Revision total hip arthroplasty for large medial (protrusio) defects with a rim-fit cementless acetabular component. *J Arthroplasty* 2006; 21 (1): 72-79.
4. Pauwels F, Furlong RJ, Maquet P. *Biomechanics of the Normal and Diseased Hip: Theoretical Foundation, Technique and Results of Treatment - An Atlas*. Berlin: Springer-Verlag, 1976, 129-169.
5. Rosemeyer B, Viernstein K, Schumann HJ. Mittelfristige Ergebnisse der Valgisierenden und Medialisierenden Intertrochanteren Osteotomie mit Verkürzung des Coxalen Femurendes bei der primären Protrusio Acetabuli. *Arch Orthop Unfall-Chir* 1973; 77: 138-148.
6. McBride MT, Muldoon MP, Santore RF, Trousdale RT, Wenger DR. Protrusio acetabuli: diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 2001; 9: 79-88.
7. Sotelo-Garza A, Charnley J. The results of Charnley arthroplasty of the hip performed for protrusio acetabuli. *Clin Orthop* 1978; 132: 12-18.
8. Ranawat CS, Dorr LD, Inglis AE. Total hip arthroplasty in protrusio acetabuli of rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am* 1980; 62: 1059-1065.
9. Gates HS, Poletti SC, Callaghan JJ, McCollum DE. Radiographic measurements in protrusio acetabuli. *J Arthroplasty* 1989; 4: 347-351.
10. Bayley JC, Christie MJ, Ewald FC, Kelley K. Long-term results of total hip arthroplasty in protrusio acetabuli. *J Arthroplasty* 1987; 2: 275-279.
11. McCollum DE, Nunley JA. Bone grafting in acetabular protrusio: a biologic buttress. *The Hip* 1978; 6: 124-146.
12. McCollum DE, Nunley JA, Harrelson JM. Bone-grafting in total hip replacement for acetabular protrusion. *J Bone Joint Surg Am* 1980; 62: 1065-1073.
13. Rosenberg WW, Schreurs BW, de Waal Malefijt MC, Veth RP, Slooff TJ. Impacted morsellized bone grafting and cemented primary total hip arthroplasty for acetabular protrusion in patients with rheumatoid arthritis: an 8- to 18-year follow-up study of 36 hips. *Acta Orthop Scand* 2000; 71 (2): 143-146.
14. Ranawat CS, Zahn MG. Role of bone grafting in correction of protrusio acetabuli by total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1986; 1: 131-137.

CORRELATION BETWEEN E-CADHERIN ABNORMAL EXPRESSIONS IN DIFFERENT TYPES OF CANCER AND THE PROCESS OF METASTASIS

Eliana Mărgineanu¹, Carmen Elena Cotrut², C. Cotrut²

"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy
School of Dental Medicine

1 Department of Cellular and Molecular Biology
School of Medicine

2 Department of Cellular and Molecular Biology

CORRELATION BETWEEN E-CADHERIN ABNORMAL EXPRESSIONS IN DIFFERENT TYPES OF CANCER AND THE PROCESS OF METASTASIS (Abstract). Cell-cell adhesion plays a critical role in the establishment and maintenance of cell polarity and cell society. Reduced cell - cell adhesiveness allows cancer cells to disobey the social order, resulting in destruction of the histological structure, the morphological hallmark of malignant tumors. Morbidity in most cancer patients is not due to primary cancer but to metastatic disease. Thus, understanding the progression of tumors to metastatic state and the changes that take place in highly aggressive cells is important in the development of novel approaches to the diagnosis and treatment of progressive malignancies. Cell adhesion molecules are implicated in human carcinogenesis. E-cadherin is a calcium-dependent cell adhesion molecule the intact function of which is crucial for the establishment and maintenance of epithelial tissue polarity and structural integrity. The gene encoding E-cadherin (*CDH1*, on chromosome 16q22.1) was one of the first to be considered as an invasion-suppressor gene. Mutations in *CDH1* occur in diffuse type gastric cancer, lobular breast cancer, and endometrial cancer. In human cancers, partial or complete loss of E-cadherin expression correlates with malignancy. Through immunohistochemical analysis it has been assessed the abnormal expressions of E-cadherin in three types of cancer: gastric carcinoma, lobular breast carcinomas and cutaneous melanoma and the correlation with the multistep process of metastasis. **Key words:** E-CADHERIN, CANCER, CELL ADHESION, IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS, METASTASIS

Cell-cell adhesion plays a critical role in the establishment and maintenance of cell polarity and cell society. It was known as early as the 1940s that the mutual adhesiveness of cancer cells is significantly weaker than that of the corresponding normal cells. Reduced cell-cell adhesiveness allows cancer cells to disobey the social order, resulting in destruction of the histological structure, the morphological hallmark of malignant tumors.

Cancer disturbs the cellular activities that are crucial for the development and

the maintenance of multicellular organisms, namely, growth, differentiation, programmed cell death, and tissue integrity. Morbidity in most cancer patients is due not to the primary cancer but to metastatic disease. Cancer cells invade beyond the constraints of the normal tissue from which they originate; this invasion permits them to enter into the circulation from where they can reach distant organs and eventually form secondary tumors, called metastases. Thus, an understanding of the progression of tumors to the metastatic state and the changes

that take place in highly aggressive cells is important in the development of novel approaches to the diagnosis and treatment of progressive malignancies.

Cell adhesion molecules are implicated in human carcinogenesis. During the transition from normal cells to highly malignant cells, the expression of some of these adhesion molecules is switched off, whereas that of others is activated. Epithelial (E)-cadherin is a transmembrane glycoprotein of the type I cadherin superfamily.

E-cadherin is a calcium-dependent cell adhesion molecule whose intact function is crucial for the establishment and maintenance of epithelial-tissue polarity and structural integrity. Its cytoplasmic part is linked to the actin cytoskeleton via the catenins, α -catenin, β -catenin, and plakoglobin (γ -catenin). α -catenins are considered to be essential elements of the E-cadherin invasion suppressor complex (1). In normal cells, α -catenin is associated not only with cadherins but also with the APC multiprotein complex (2). Here, it is phosphorylated by the serine/threonine kinase glycogen synthase kinase (GSK)-3 β and directed to the ubiquitine proteasome pathway for degradation. Plakoglobin, also γ -catenin, is a close homolog of α -catenin, sharing the 12 armadillo repeats; both may promote tumor formation when overexpressed (4,5). In adherens junctions, these two molecules bind independently to E-cadherin, and plakoglobin binds also to the desmosomal cadherins desmoglein and desmocollin.

The gene encoding E-cadherin (*CDH1*, on chromosome 16q22.1) was one of the first to be considered as an invasion-suppressor gene.

The molecular organization and the links of the E-cadherin/catenin complex with multiple other receptor and nonreceptor signal-transducing systems make it very likely that alterations of an element of the complex affects multiple cellular activities. Next to

the genetic and transcriptional regulation, the E-cadherin/catenin complex can be structurally and functionally downregulated at the posttranscriptional levels in many ways, including phosphorylation (6), glycosylation (7), proteolysis (8) and endocytosis (9). Consequently, there exist many natural and pharmacological agents that stimulate or inhibit invasion of cells by direct or indirect action on the E-cadherin/catenin complex.

Mutations in *CDH1* occur in diffuse type gastric cancer, lobular breast cancer, and endometrial cancer. In hereditary diffuse gastric cancer, with a mutation in one *CDH1* allele, hypermethylation constitutes the second hit eliminating the expression of E-cadherin. Somatic mutations of *CDH1*, the E-cadherin-encoding gene, have been implicated in the carcinogenesis of some gynecological cancers and in a substantial proportion of diffuse type gastric and invasive lobular breast carcinomas.

In human cancers, partial or complete loss of E-cadherin expression correlates with malignancy. E-Cadherin alterations have been reported frequently in sporadic diffuse type gastric and lobular breast carcinomas (10).

Immunohistochemical analysis of the gastric carcinoma and the lobular breast carcinoma from was performed on 4- μ m sections of paraffin-embedded, formalin-fixed tissues. The sections were pretreated in a pressure cooker for 4 minutes. Two monoclonal E-cadherin antibodies, AEC and HECD-1, were used in dilutions of 1:1000 and 1:500, respectively. Staining was carried out using the streptavidin-biotin-peroxidase system.

Immunohistochemistry for E-cadherin protein expression revealed an abnormal staining pattern in both of these tumors, suggesting complete inactivation of the cell adhesion molecule. Thus, our finding suggests that besides diffuse type gastric cancer, lobular breast carcinomas may be associated with germline *CDH1* mutations.

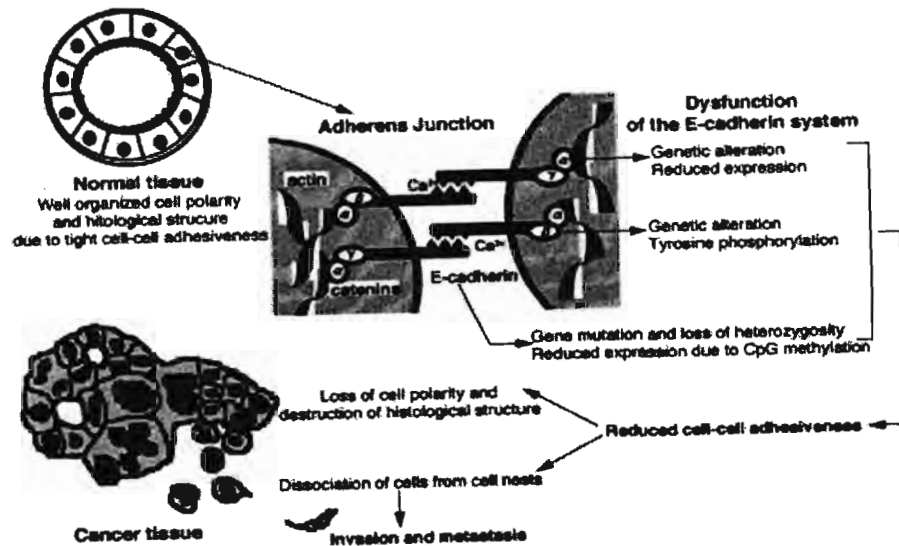


Fig. 1. Mechanisms for inactivating the expression of E-cadherin

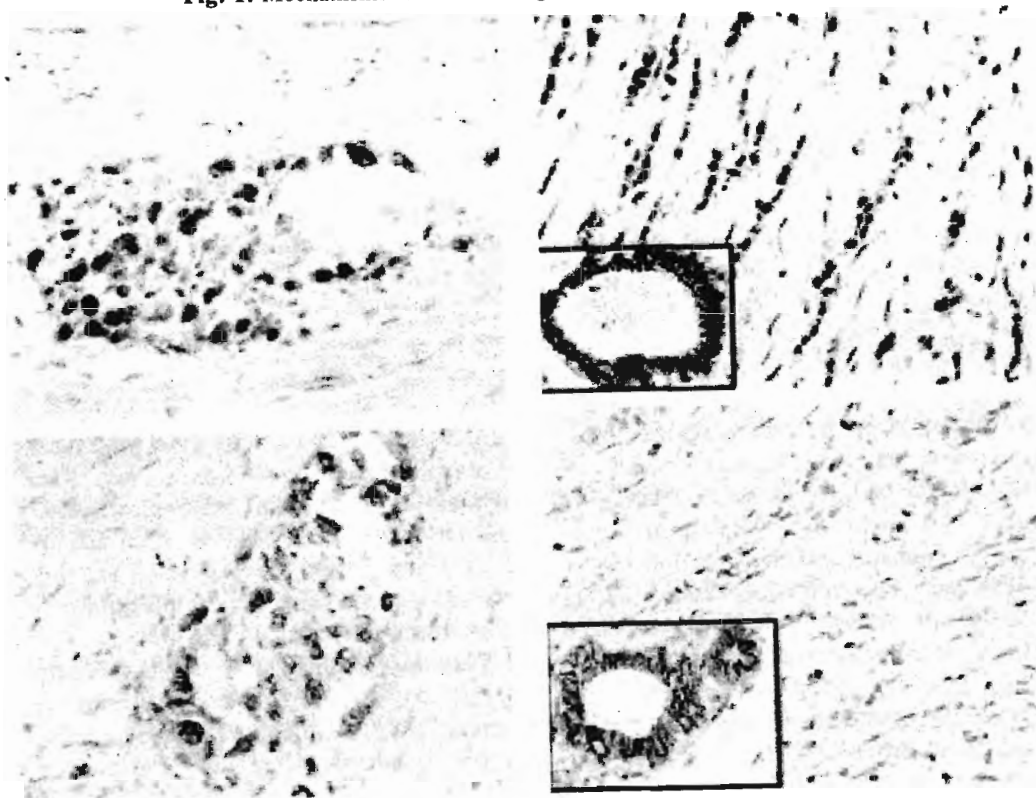


Fig. 2. Immunohistochemistry for E-cadherin in the gastric carcinoma



Fig. 3. Abnormal E-cadherin staining in lobular breast carcinoma

Immunohistochemistry for E-cadherin in the gastric carcinoma of the proband revealed positive staining with both antibodies, HECD-1 and AEC, which was both membranous and cytoplasmic with a diffuse or granular distribution (fig. 2).

The invasive lobular breast carcinoma had an abnormal E-cadherin staining pattern with both antibodies: HECD-1 was negative, and AEC demonstrated abnormal, diffuse cytoplasmic and nuclear staining (fig. 3).

Cutaneous melanoma is one of the fastest-rising malignancies in the last several decades. Cadherins are major cell-cell adhesion molecules involved in the development and maintenance of skin. Regulation of cadherin-mediated cell adhesion is thought to underlie the dynamics of the adhesive interactions between cells. In normal human epidermis, E-cadherin is localized at the intercellular borders between keratinocytes and between keratinocytes and melanocytes (11). Loss of E-cadherin appears to be one of the critical steps in progression of melanoma, because loss of functional E-cadherin could trigger the re-

lease of cancer cells from the primary focus (12). E-cadherin-mediated adhesion between melanocytes and keratinocytes is critical for intercellular signaling. Even highly aggressive metastatic melanoma cells can be signaled to shut off expression of genes associated with tumor invasion and metastasis, suggesting that this strategy could be utilized for melanoma therapy. The loss of cell-cell adhesion alone is not sufficient to induce active tumor invasion and metastasis; additional, genetic or epigenetic, events seem to be involved (13).

In conclusion, in the gastric carcinoma and the lobular breast carcinoma the expression of E-cadherin was abnormal and the progression of cutaneous melanoma is characterized by loss of E-cadherin. Down-regulation of E-cadherin expression or function is a critical factor in the malignant progression of most epithelial tumors. Disruption of E-cadherin-mediated cell adhesion facilitates tumor invasion. This process is probably due not to the loss of physical adhesion, but rather to multiple events that lead to uncontrolled proliferation and progressive invasion (14).

REFERENCES

- Hirano S, Takeichi M. Differential expression of b-catenin and N-cadherin during early development of chicken embryos. *Int J Dev Biol* 1994; 38: 379-384.
- Graham TA, Weaver C, Mao F, Kimelman D, and Xu W. Crystal structure of a b-catenin/Tcf complex. *Cell* 2000; 103: 885-896.
- Mareel M, Leroy A. Clinical, Cellular, and Molecular Aspects of Cancer Invasion, *Physiological Reviews* 2003; 83(2): 337-376.
- Barker N, Clevers H. Catenins, Wnt signaling and cancer. *Bioessays* 2000; 22: 961-965.
- Zhurinsky J, Shtutman M, Ben-Ze'ev A. Plakoglobin and b-catenin: protein interactions, regulation and biological roles. *J Cell Sci* 2000; 113: 3127-3139.
- Piedra J, Martínez D, Castaño J, Miravet S, Duñach M, García de Herreros A. Regulation of b-catenin structure and activity by tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem* 2001; 276: 20436-20443.
- Zhu W, Leber B, Andrews DW. Cytoplasmic O-glycosylation prevents cell surface transport of E-cadherin during apoptosis. *EMBO J* 2001; 20: 5999-6007.
- Noë V, Fingleton B, Jacobs K et al. Release of an invasion promotor E-cadherin fragment by matrilysin and stromelysin-1. *J Cell Sci* 2001; 114: 111-118.

9. Boterberg T, Vennekens KM, Thienpont M, Mareel MM, Bracke ME. Internalization of the E-cadherin/catenin complex and scattering of human mammary carcinoma cells MCF-7/AZ after treatment with conditioned medium from human skin squamous carcinoma cells COLO 16. *Cell Adhesion Commun* 2000; 7: 299-310.
10. Keller G, Vogelsang H, Becker I et al. Diffuse Type Gastric and Lobular Breast Carcinoma in a Familial Gastric Cancer Patient with an E-Cadherin Germline Mutation. *American Journal of Pathology* 1999; 155: 337-342.
11. Tang A, Eller MS, Hara M, Yaar M, Hirohashi S, Gilchrist BA. E-cadherin is the major mediator of human melanocyte adhesion to keratinocytes in vitro. *J Cell Sci* 1994; 107: 983-992.
12. Hirohashi S. Inactivation of the E-cadherin-mediated cell adhesion system in human cancers. *Am J Pathol* 1998; 153: 333-339.
13. Li G, Satyamoorthy K, Herlyn M. Dynamics of cell interactions and communications during melanoma development. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13(1): 62-70.
14. Guilford P. E-cadherin downregulation in cancer: fuel on the fire? *Mol Med Today* 1999; 5: 172-177.

NOUTĂȚI

EFECTELE INCLUDERII SUPLEMENTELOR CU MICRONUTRIENȚI ÎN ALIMENTAȚIA FEMEII GRAVIDE ASUPRA VIABILITĂȚII FĂTULUI ȘI A NOU-NĂSCUTULUI

Suplimentarea alimentației materne în țările aflate în curs de dezvoltare se rezumă frecvent la fier și la acidul folic. Tendința de schimbare în acest domeniu a vizat folosirea mai multor micronutrienți și a fost comparată cu suplimentarea doar pentru fier și acid folic. Această analiză comparativă a fost făcută pentru evidențierea posibilelor efecte asupra viabilității fătului și a nou-născutului și pentru structurarea unor măsuri de prevenire a acestor situații tragice. Într-un studiu randomizat de tip cluster „dublu orb” (înregistrat la International Standard Randomised Controlled Trial, cu numărul SRCTN34151616) și derulat în Lombok, Indonezia, au fost incluse 262 de femei gravide cărora autorii le-au distribuit fier și acid folic respectiv multipli micronutrienți printr-un program guvernamental, susținut și de comunitățile locale. Toate femeile au primit zilnic suplimente, din momentul intrării în studiu și până la 90 de zile de la naștere. Au fost urmărite posibilele efecte asupra mortalității infantile (în primele 90 de zile de viață) și neonatale, a avorturilor, respectiv a greutății mici la naștere. Femeile care au primit multipli micronutrienți au înregistrat o diminuare cu 18% a mortalității infantile comparativ cu cea înregistrată la femeile care au primit doar fier și acid folic (35,5 decese la 1000 nou-născuți vii vs. 43 la 1000; cu un risc relativ [RR] sub 23,5 cm) sau suferinde de anemie (Hb sub 110 g/l) la intrarea în studiu, s-a înregistrat o diminuare a mortalității infantile precoce cu 25% (RR 0,75, 0,62-0,90, $p=0,0021$) respectiv de 38% (RR 0,62, 0,49-0,78, $p<0,0001$). În ansamblu, decesul fetal și neonatal s-a redus cu 11% (RR 0,89, 0,81-1,00, $p=0,045$) cu efecte semnificative în cazul femeilor subnutrite sau anemice. O cohortă de 11.101 nou-născuți cântăriți în prima oră de viață, a evidențiat existența unui risc cu 14% mai mic de greutate mică la naștere pentru cei proveniți din subgrupul care a primit micronutrienți, cu 33% mai mic (RR 0,67, 0,51-0,89, $p=0,0062$) comparativ cu cei ai căror mame erau anemice. Concluzia autorilor este aceea că suplimentarea cu multipli micronutrienți, comparativ cu suplimentarea cu fier și acid folic, poate reduce mortalitatea infantilă precoce, în special la femeile subnutrite și anemice, fiind un posibil mod de îmbunătățire a programelor de îngrijire prenatală (Keller H et al. Effect of maternal multiple micronutrient supplementation on fetal loss and infant death in Indonesia: a double-blind cluster-randomized trial. *Lancet* 2008; 371: 215-227).

F.D. Petrariu

APORTUL IMUNOHISTOCHEMIEI ȘI FLOW-CITOMETRIEI ÎN STUDIUL PATOLOGIEI ENDOMETRIALE

Cornelia Amălinei¹, Irina-Draga Cărunțu², Raluca Balan¹, Corina Cianga³, P. Cianga⁴

Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr.T. Popa” Iași

Facultatea de Medicină

1 Disciplina de Histologie

4 Disciplina de Imunologie

Facultatea de Medicină Dentară

2 Disciplina de Histologie

3 Disciplina de Imunologie

CONTRIBUTION OF IMMUNOHISTOCHEMISTRY AND FLOW-CYTOMETRY IN THE STUDY OF ENDOMETRIAL PATHOLOGY (Abstract): Endometrioid endometrial carcinoma is characterized by hyperestrogenism and high sensitivity to progestogens. Our study was designed in order to demonstrate the hormonal influences in neoplastic endometrium, by investigating steroid receptors expression and their correlation with proliferation activity, with matrix enzymes expression, and with susceptibility to apoptosis inducers, from hyperplasia to carcinoma. 13 cases were included in our study, 7 endometrial hyperplasias, and 6 endometrial carcinomas. Immunohistochemistry technique was performed, using antibodies against ER- α , PR, PCNA, MMP-2, MMP-9, Fas, and FasL molecules. Flow-cytometry was complementary used, for steroid receptors, PCNA and MMPs. Endometrial hyperplasias were positive for both hormonal receptors, in epithelial and stromal cells. An evident decrease of the percent of positive cells and of the staining intensity of both ER and PR was observed in poorly differentiated endometrial carcinomas. Endometrial hyperplasias presented a similar proliferative index with differentiated endometrioid endometrial carcinomas. Poorly differentiated endometrial carcinomas showed the highest PCNA index. Both types of investigated MMPs were evident, with similar aspect of localisation for both MMP-2 and MMP-9. The staining intensity for MMP-9 was higher than that of MMP-2, and was identified both in epithelial and in stromal cells. Fas and FasL expressions were identified in glandular epithelium of endometrial hyperplasias and carcinomas, although the staining intensity was reduced. Flow-cytometry showed a correlation between qualitative and quantitative data concerning hormonal receptors, PCNA and MMPs. Our study emphasises that neoplastic endometrial cells express several molecules correlated with malignant transformation and tumoral progression, by coordinated intervention of steroids, proliferating factors, gelatinases, in opposition with systems involved in apoptosis initiation. **Key words:** ENDOMETRIAL HYPERPLASIA, ENDOMETRIAL CARCINOMA, ESTROGEN RECEPTOR, PROGESTERON RECEPTOR, PCNA INDEX, METALLOPROTEINASES, APOPTOSIS

Carcinoamele endometriale prezintă cea mai înaltă incidență în cadrul patologiei maligne genitale feminine. Carcinogeneza endometrială include două căi diferite, având caracteristici epidemiologice, histopato-

logice și moleculare diferite. Carcinomul endometrial endometrioid (de tip I), reprezentând 65-80% din carcinoamele endometriale, își are originea în hiperplaziile endometriale, fiind asociat unui tablou

clinic caracterizat prin hiperlipidemie, obezitate și semne de hiperestrogenism (relevante prin prezența hiperplaziei endometriale și stromale ovariene). Relația patogenetică dintre carcinomul endometrioid bine diferențiat (G1) și hiperplazia atipică este susținută de numeroase studii imunohistochimice care demonstrează similitudinile de expresie a markerilor moleculari caracteristici celor două entități, în special în ceea ce privește receptorii steroizi. Alternativ, endometrul de suprafață atrofic poate reprezenta situsul de dezvoltare a unui carcinom endometrial intraepitelial, ca etapă inițială a unui carcinom endometrial seros sau papilar (de tip II). Modelul dualistic al carcinogenezei endometriale este asociat acumulărilor unor mutații genetice caracteristice modificărilor morfologice (1). Numeroase investigații orientate spre identificarea unor markeri moleculari cu rol în carcinogeneza endometrială, urmăresc, pe de o parte, stabilirea unor corelații între expresia acestora și progresia leziunilor precursore și, pe de altă parte, aprecierea agresivității carcinoamelor endometriale.

Estrogenii sunt considerați promotori direcți ai carcinogenezei endometriale, prin stimularea proliferării rapide a celulelor epiteliale, receptorii estrogenici (ER) și receptorii progesteronici (PR) fiind supraexprimați atât în hiperplazii, cât și în carcinoame, atât la nivel epitelial, cât și stromal (2,3,4,5,6,7,8).

PCNA (antigenul nuclear de proliferare celulară) reprezintă un marker al proliferării celulare, având o expresie crescută atât în hiperplaziile, cât și în carcinoamele endometriale (9).

Capacitatea invazivă, definitorie a oricărei malignități este determinată de intervenția unor proteaze care degradează matricea extracelulară, metaloproteinazele (MMP) stromale deținând primul loc ca semnificație (10). Dintre MMP implicate în fiziologia și patologia uterină (11), MMP-2

și MMP-9 (gelatinaze) prezintă roluri importante în neoplaziile endometriale și cervicale, având numeroase abilități corelate cu invazia tumorală (12,13,14).

Alterările procesului de apoptoză dețin un rol important în turn-overul endometrului uman și în carcinogeneza endometrială, intensitatea fenomenului apoptotic fiind indicată de funcționalitatea sistemului Fas/ FasL (Fas ligand) (9,15).

Studiul nostru este axat pe investigarea imunohistochimică și flow-citometrică a endometrului, în scopul caracterizării complexe a statusului de hiperplazie și, respectiv, a diferențelor care pot semnaliza leziunile precursore, în evoluția lor spre malignitate.

MATERIAL ȘI METODĂ

Constituirea lotului de studiu

Lotul de studiu a inclus 13 cazuri, care au fost organizate în 2 grupuri. Grupul cu hiperplazii endometriale a fost constituit din 7 cazuri având vârste cuprinse între 31 și 46 ani (4 cazuri de hiperplazie simplă și 3 cazuri de hiperplazie complexă atipică). Grupul neoplazic a fost alcătuit din 6 cazuri de carcinom endometrial, vârsta pacientelor fiind cuprinsă între 35 și 64 ani (4 cazuri de carcinom endometrioid și 2 cazuri de carcinom cu celule mici).

Metoda imunohistochimică

Fragmente histologice prelevate au fost prelucrate conform tehnicii uzuale, prin includere la parafină și efectuarea unor secțiuni fine, cu grosime de 4 microni. După deparafinare în xilen, timp de o oră, la 56°C și rehidratare într-o serie gradată de soluții etanolicе, secțiunile au fost supuse unui proces de demascare antigenică, prin incubare, în soluție de demascare (Dako Retrieval Solution, Dako Glostrup, Denmark), pH 6,1, timp de 20 de min., la 98°C. Blocarea peroxidazei endogene a fost efectuată cu H₂O₂ 3%, timp de 5 min, la temperatura ambientală, urmată de spălare în apă dis-

tilată, 5 min. și în PBS, 5 min.

Anticorpul primar utilizat, de șoarece și de iepure, au vizat evidențierea expresiei la nivelul țesuturilor endometriale umane a mai multor molecule: receptorii pentru estrogen (ER) și, respectiv, pentru progesteron (PR), markerul de proliferare, PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen), metaloproteinazele 2 și 9 (MMP-2 și MMP-9) și sistemul molecular Fas/ FasL.

Am utilizat anticorpi anti-ER-α (clona 1D5, Dako, Denmark) și anti-PR (clona PgR636, Dako, Denmark) ready-to-use, anticorpi anti-PCNA (clona PC10, Dako, Denmark) în diluție de lucru de 1:100, anticorpi anti-MMP-2 și anti-MMP-9 (clonele D2705, și, respectiv, K1504, Santa Cruz, Biotechnology), în diluție de lucru de 1:200, anticorp anti-Fas (clona DX2, Dako, Denmark) în diluție de 1:100 și anticorp anti-FasL (NOK1, BD Biosciences Pharmingen), în diluție de 1:100. Incubările secțiunilor cu anticorpii primari au fost realizate la 4°C, peste noapte.

Detectarea reacțiilor specifice s-a efectuat cu ajutorul unui kit de dezvoltare, LSAB-Dako și a presupus incubări succesive cu un anticorp secundar biotinitat (30 min.) și cu complexul enzimatic streptavidină-peroxidază (30 min.). Dezvoltarea reacțiilor a presupus incubarea secțiunilor cu 3',3'-diaminobenzidină (DAB), activată extemporaneu cu H₂O₂ 3% (30 min.), a fost urmată de contracolorare cu hematoxilina Mayer's (Dako, Denmark) și montare cu Balsam de Canada.

Reacțiile pozitive s-au vizualizat prin apariția unui precipitat brun, cu localizare nucleară pentru antigenele ER-α, PR și PCNA și citoplasmatică pentru moleculele Fas, FasL, MMP-2 și MMP-9.

Sistemul de analiză semi-cantitativă

Expresia ER și PR a fost apreciată prin utilizarea sistemului de stabilire a scorului Remmele și Stegner (16). Scorul imunocolorării s-a realizat multiplicând intensi-

tatea colorării (negativ=0, minor=1, moderat=2, intens=3) cu procentul de nucleu tumoral pozitiv (0=nici un nucleu colorat, 1=<10%, 2=10-50%, 3=51-80%, 4=>80%), un scor final ≥2 fiind considerat pozitiv (17,18).

Cuantificarea expresiei PCNA și aprecierea potențialului proliferativ s-a realizat prin alegerea a câte cinci câmpuri, cu maximă intensitate de colorare, în fiecare din acestea fiind selectate și vizualizate câte 100 de celule epiteliale. Indexul PCNA a fost exprimat ca procent de celule pozitive (19). Frația de creștere a fost considerată redusă (proliferație < 20%), medie (21-50%) și înalt proliferativă (51-100%).

Expresia moleculelor Fas, FasL și a metaloproteinelor a fost cuantificată pentru aproximativ 1000 de celule/lamă, subdivizate în 10 câmpuri selectate, la magnificarea x400, fiind considerată pozitivă în condițiile în care mai mult de 10% dintre celule au fost colorate imunohistochimic.

Metoda de analiză flow-citometrică

Probele au fost recoltate steril și transportate în mediu RPMI 1640 (Sigma cat. # 4130) steril, la 4°C. În hota cu flux de aer laminar, au fost secționate fragmente de aproximativ 1-2 mm³. Manipularea probelor de țesut a fost cât mai redusă, pentru a se evita scăderea viabilității celulelor tumorale, datorită fragilității acestora. Fragmente din aceste probe biologice au fost incubate în mediu RPMI 1640 cu colagenază 0,4% (Colagenaza V, Sigma cat. #C9263), la 37°C, peste noapte. Consecutiv tratamentului enzimatic al probelor biologice, suspensiile celulare au fost filtrate printr-un filtru Filcon 100 adaptat unei seringi, pentru îndepărtarea resturilor tisulare nedigerate. Suspensia celulară a fost spălată de două ori în RPMI (300 g, 5 min, 20°C), pentru îndepărtarea urmelor de colagenază. După cea de-a doua spălare, a fost determinată viabilitatea celulară și celulele au fost numărate. S-a procedat în continua-

re la marcarea cu anticorpi doar în cazul în care viabilitatea celulară a depășit 75%. Anticorpii primari au fost cuplați la un fluorocrom (FITC sau PE) (Dako, Denmark) timp de 15 min, la temperatura ambientală. Achizițiile realizate de flow-citometru au fost ilustrate sub formă de dot plot și histogramme.

REZULTATE

Dintre cazurile investigate, hiperplaziile simple și complexe au obținut scor 3/4, corespunzător reacției moderat și intens pozitive pentru ambii receptori hormonal (fig. 1), în timp ce scorul pentru 5 dintre cele 6 cazuri de carcinom (83,33%) a fost de 0/2 (fig. 2), fiind sesizată o reducere atât a procentului de celule pozitive, cât și a intensității de marcarea odată cu progresia în grad, până la absența expresiei în carcinoamele slab diferențiate (cu celule mici) (G3). Unul dintre cazurile diagnosticate drept carcinom endometrial endometrioid moderat diferențiat (G2) a relevat un scor de 4, cu intensitatea marcării 3, încadrându-se ca intens pozitiv pentru expresia ambilor receptori (ER, PR), atât în celulele epiteliale, cât și în cele stromale.

Conform evaluării semi-cantitative realizate, indicele de proliferare PCNA a prezentat o valoare similară în cazurile diagnosticate cu hiperplazii (fig. 3), compa-

rativ cu cele diagnosticate drept carcinoame endometrioid diferențiate (42,66% vs. 43,33%). Carcinoamele endometriale G3 au prezentat valori semnificativ mai mari ale PCNA (aproximativ 80%) (fig. 4).

Deși expresia moleculelor Fas și FasL a fost relevată în 6 din cele 7 cazuri de hiperplazii (85,71%), conform sistemului de cuantificare, mai puțin de 10% din celule fiind pozitive, reacțiile au fost considerate negative. Molecula FasL a fost identificată și în carcinoamele endometriale investigate, fie la nivelul epiteliului glandular (33,33%), fie în stroma tumorală (33,33%). Datorită intensității reduse de colorare, pentru mai puțin de 10% din celule, și în acest caz reacția a fost considerată, în ansamblul lotului de studiu, negativă.

Ambele tipuri de MMP investigate au fost evidente în endometru, cu aspect similar al localizării pentru MMP-2 și MMP-9, intensitatea colorației pentru MMP-9 fiind superioară celei pentru MMP-2. Prezența MMP-9 a fost identificată și la nivelul celulelor musculare și a unor celule stromale. Nu s-au constatat diferențe de expresie a MMP între hiperplaziile și carcinoamele endometriale investigate.

Flow-citometria a realizat măsurătorile după marcarea celulelor pentru antigenele de suprafață și intracelulare, receptori hormonal, PCNA, MMP-2 și MMP-9, fiind

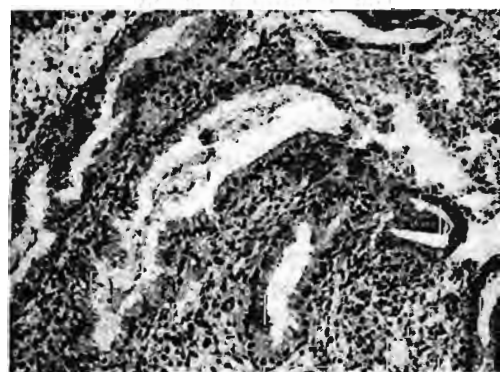


Fig. 1. ER-α în endometrul hiperplazic (IHC, x20)



Fig. 2. ER-α în endometrul carcinomatos (IHC, x20)

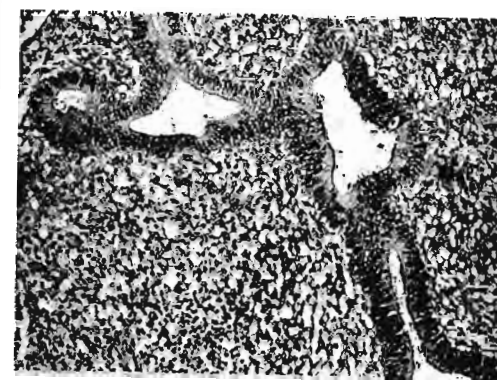


Fig. 3. PCNA în endometrul hiperplazic (IHC, x20)

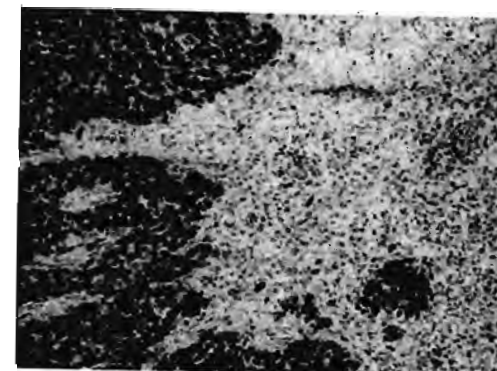


Fig. 4. PCNA în carcinomul endometrial G3

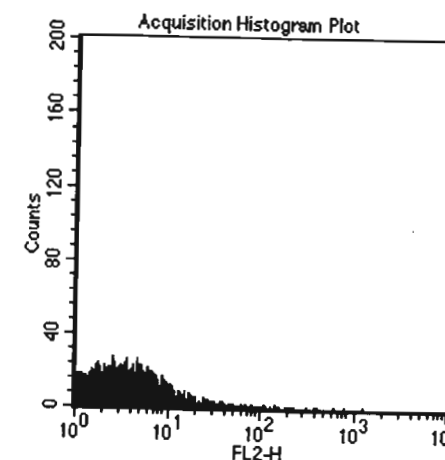
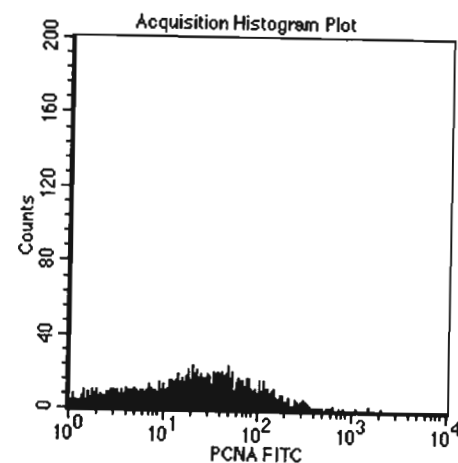
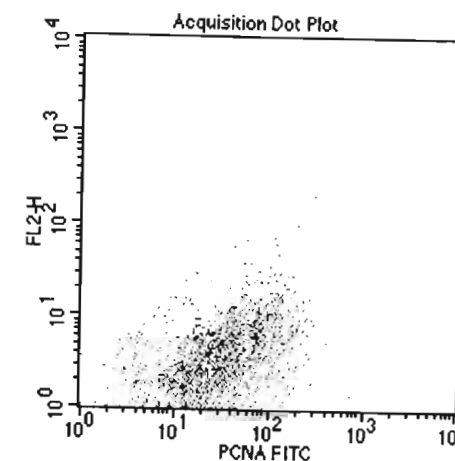
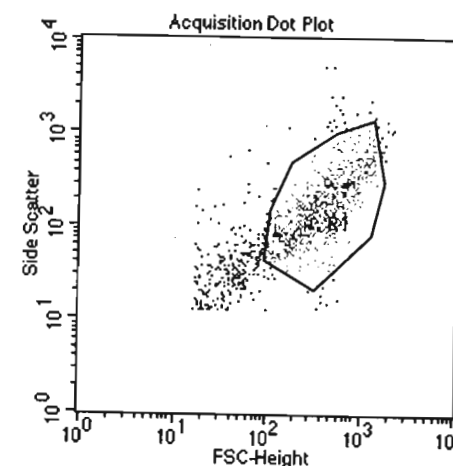


Fig. 5. Rezultatele măsurătorilor pentru PCNA în flow-citometrie, într-un caz de hiperplazie endometrială

corelați cu aspectele imunohistochimice sesizate anterior (fig. 5).

DISCUȚII

Procesul de carcinogeneză endometrială poate fi privit ca un spectru lezional continuu, având la origine hiperplaziile adenomatoase care evoluează progresiv către carcinomul endometrial endometrioid. Deși originea multifactorială a procesului de carcinogeneză este unanim recunoscută, este acceptată ipoteza determinismului hormonal (hiperestrogenic) al majorității neoplaziilor endometriale (20). Studiile imunohistochimice, atât în leziunile pre-invasive, cât și în cele invazive endometriale au identificat diverși markeri moleculari utili evaluării progresiei tumorale, reflectând expresia oncogenelor, a genelor supresor tumorale, a genelor implicate în controlul apoptozei, a angiogenezei și a adeziunii celulare (6,7,21).

Patogeneza hiperplaziei endometriale și a transformării sale maligne implică o serie de alterări ale fiziologiei celulare, asociate alterărilor genice, care au condus la ipoteza că hiperplaziile endometriale reprezintă leziuni precursorale ale carcinomului endometrial (5). Carcinomul endometrial endometrioid se caracterizează histopatologic prin: tumori diferențiate (82,3% G1 și G2), cu invazie superficială în miometru (în circa 69,4% din cazuri), sensibilitate crescută la progesteron (în 80,2%) și prognostic favorabil (rata supraviețuirii la 5 ani de aproximativ 85,6%) (22). În cazuistica noastră, carcinoamele endometrioidale s-au încadrat în limitele definite de literatura de specialitate, vârsta medie fiind de 49 ani, prezentând în 66,66% din cazuri aspect bine și moderat diferențiat (G1 și G2) și o invazie miometrială în mai puțin de jumătate din grosimea miometrului.

La nivel endometrial - mediu dinamic, hormono-reglat, proliferarea celulelor, atât normale, cât și tumorale, este stimulată de

estrogeni, prin intermediul ER nucleari (23,24). ER și PR sunt puternic exprimați în hiperplazia endometrială și în carcinoamele endometrioidale de tip I, mai ales în cele de grad scăzut (25, 26), în mod contrar carcinomului intraepitelial și carcinomului endometrial de tip II, care nu se caracterizează printr-o expresie marcată a receptorilor hormonal (27).

Remodelarea endometrială este supusă unui proces complex de reglare, fiind în mod intrinsec asociată regenerării și proliferării, caracteristicile proceselor fiziologice fiind suprapuse celor din decursul dezvoltării neoplazice. Supraexpresia ER în proliferările endometriale, atât de natură hiperplazică, cât și carcinoatoasă, a fost observată și în cazuistica investigată. Raportările din literatură indică valori medii ale ER mai mari în endometrul hiperplazic comparativ cu cel carcinos (28,29,30), în concordanță cu datele obținute în studiul nostru, în care s-a constatat doar o supraexpresie focală a ER în carcinoamele endometriale endometrioidale bine și moderat diferențiate (G1, G2).

Dintre cele două izoforme majore ale ER (31), ER- α este mai frecvent exprimat (32), expresia sa crescând gradual de la hiperplazia simplă la cea complexă și crescând (ca și ER- β de altfel) în hiperplazia atipică (32,33). În studiul nostru, privind expresia ER- α , am constatat o supraexpresie în hiperplazii și carcinoame atât la nivelul epiteliului glandular, cât și stromal și, ocazional, și endotelial, confirmând existența reglajului hormonal complex, la nivel endometrial.

Progesteronul antagonizează estrogenii, complexul PR suprimă acțiunea estrogenică, prin minimum trei mecanisme: reducerea expresiei ER *via* o creștere a degradării ER și o scădere a ratei de sinteză a ER, o creștere a activității enzimei estradiol (E2)-dehidrogenazei, care convertește estradiolul în estronă (E1), un estrogen de

potență mai redusă și sulfurarea estrogenului (34). Recent, factorii de risc pentru carcinomul endometrial sunt discutați și în termenii unei opoziții progesteronice inadecvate (35). Expresia PR este considerată factor de prognostic (36).

Expresia ER și PR este în general concordantă, deoarece transcripția genelor PR este indusă de estrogeni și inhibată de progesteron (36). Rezultatele noastre au relevat un aspect concordant PR-ER- α , în 71,42% din cazurile de hiperplazii endometriale și în toate cazurile de carcinoame, la nivel epiteliar, expresia PR fiind evidentă atât în hiperplaziile endometriale (fără a se constata o corelație cu tipul hiperplaziei) cât și în carcinoame. Excepția a fost constituită de carcinoamele slab diferențiate (2 cazuri), la care s-a înregistrat o expresie redusă până la absența marcajului.

Expresia marcată a ER și PR a fost observată în cazuistica noastră nu numai la nivel glandular, ci și în celulele stromale, sugerând absența relativă a activității E2-dehidrogenazei.

Dezechilibrul dintre proliferare și apoptoză, în leziunile neoplazice, poate fi studiat prin utilizarea comparativă a indicatorilor de proliferare și a intensității fenomenului apoptotic. Markerii proliferării sunt cel mai intens studiați deoarece sunt corelați cu progresia și invazivitatea tumorilor. Dintre aceștia, la nivel endometrial, PCNA și Ki-67 sunt considerați a avea valoare prognostică (37).

PCNA reprezintă o proteină cheie reglatoare a ciclului celular, fiind accesorie ADN polimerazei δ . Se exprimă în celulele proliferative în întreg ciclul celular, având un rol important în repararea și replicarea ADN-ului (37). PCNA constituie un marker valid al activității proliferative, indexul său fiind corelat cu marcajul cu timidină, bromodeoxiuridină, indexul mitotic și fracția proliferativă, obținute prin flow citometrie (19). În loturile de studiu, reactivitatea PCNA s-a

observat atât în celulele endometriale glandulare, cât și în cele stromale. Frecvența și intensitatea pozitivității PCNA a fost diferită de la o glandă la alta. Expresia PCNA a fost marcată, la nivel epiteliar, în hiperplazii și carcinoame. Considerăm interesant faptul că expresia stromală a fost mai marcată în toate categoriile de hiperplazii. Deși nu s-a remarcat o diferență notabilă între expresia PCNA între lotul de hiperplazii și cel al carcinoamelor diferențiate investigate, totuși s-a evidențiat o supraexpresie marcată a acestui marker la nivelul frontului de invazie miometrială, atestând agresivitatea crescută a clonelor implicate în progresia tumorală.

Apoptoza sau moartea celulară programată suferă anomalii în neoplazii datorită dereglării expresiei inhibitorilor ei, ceea ce are drept efect prelungirea viabilității celulelor tumorale și interferează cu terapia specifică (9,38). Alterările procesului de apoptoză dețin un rol important în turnover-ul endometrului uman și în carcinogeneza endometrială (21,27).

Fas, denumit și APO-1/CD-95 este o proteină membranară de tip I, de 45 kDa, aparținând familiei receptorului pentru TNF/factorul nervos de creștere (38). FasL este o proteină membranară de tip II, de 37 kDa, aparținând superfamiliei TNF (38). Celulele efector ale sistemului imun, în special limfocitele T citotoxice și celulele NK,ucid țintele celulare Fas pozitive, prin intermediul moleculei FasL membranare. Interacțiunea celor două molecule va iniția în țintă activarea cascadei caspazelor, ce are drept efect activarea unei endonucleaze, responsabilă de degradarea ADN-ului țintei (39,40). Sistemul Fas-FasL induce apoptoza prin semnalizare autocrină și paracrină (41).

Expresia redusă a Fas în hiperplaziile și carcinoamele investigate sugerează dereglări ale sistemului apoptotic care contribuie la proliferarea accentuată, caracteristică neoplaziilor endometriale. Prezența

expresiei FasL, redusă la nivel epitelial în cazurile de hiperplazii analizate, ar putea sugera că celulele pozitive (atât epiteliale cât și imune – cel mai probabil limfocite activate) sunt capabile să inducă apoptoza în celulele Fas pozitive.

MMP facilitează invazia și metastazarea prin degradarea proteolitică a țesutului conjunctiv, fiind implicate în etapele inițiale ale procesului de carcinogeneză (42,43), dar interpretarea expresiei lor este dificilă deoarece remodelarea matricei extracelulare reprezintă un aspect esențial în turnoverul menstrual al endometriului uman (2).

Endometrul exprimă constitutiv MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-9, MMP-23, MMP-26 și MT1 (tipul membranar 1)-MMP (4,44,45,46,47). Absența progesteronului crește producția de precursori ai MMP: proMMP-2 și proMMP-3 (3, 48) și activează MMP-1, MMP-2, MMP-3 și MMP-9 (3).

MMP-2, activată de MT1-MMP și TIMP-2 (inhibitorul tisular al MMP de tip II), prezintă efecte asupra proliferării celulare și asupra migrării celulelor epiteliale, prin degradarea fibronectinei. MMP-2 prezintă afinitate crescută pentru substratul colagenic, stimulează secreția de IGF1 (factorul de creștere de tip insulenic 1), are efect antiinflamator și crește biodisponibilitatea TGF- β (factorului transformant de creștere- β) (49,50). MMP-2 prezintă interacțiuni complexe cu alte MMP. MT1-MMP inhibată de TIMP-2 funcționează ca un receptor pentru proMMP-2 și proMMP-9 (51, 52,53). MMP-2 poate fi activată de MMP-13 (51,52,53). În cazurile investigate, s-a constatat prezența MMP-2, dar nivelele sale de expresie apar reduse, atât ca procent de celule pozitive, cât și ca intensitate a mărcării.

Metode complexe de investigare au permis detectarea MMP-9 la nivel endometrial, în fibroblastele stromale, în celulele epiteliale, leucocite și macrofage, mai ales în

cele localizate în ariile de distrugere a fibrelor de collagen (2). MMP-9 prezintă o afinitate ridicată la substraturile colagenice, generează fragmente de tip angiostatin, acționează proinflamator, participă la protecția celulelor tumorale și suprimă proliferarea limfocitelor T (49,50,54). În conformitate cu literatura (45), MMP-9 a fost exprimată în cazuistica investigată în principal de celulele stromale, imune și vasculare. Intensitatea imunocolorației MMP-9 a fost mai puternică, în comparație cu cea a MMP-2, sugerând implicarea mai activă a MMP-9 în procesele de proliferare endometrială. Suplimentar, s-a constatat și expresia MMP-9 în celulele musculare netede miometriale, care pare a fi corelată mecanismelor de invazie miometrială din neoplaziile endometriale.

Tipul de marcare obținut prin flow-citometrie a permis realizarea măsurătorilor, interpretarea rezultatelor și corelarea cu analiza calitativă. Contribuția analizei flow-citometrice constă în oferirea de informații privind mărimea și granularitatea celulară, permițând analiza unor histograme ale intensității fluorescenței *versus* număr de celule. Procentele rezultate prin aplicarea acestei metode au fost concordante cu cele obținute prin analiza calitativă morfologică și, respectiv, semi-cantitativă imunohistochimică.

CONCLUZII ȘI PERSPECTIVE

Determinările realizate prin flow-citometrie confirmă datele obținute prin investigația imunohistochimică, privind expresia receptorilor hormonal, a markerilor de proliferare și a enzimelor matriceale, în endometrul neoplazic.

Studiul de față a pornit de la premisa identificării unei relații directe între expresia categoriilor de bază a markerilor imunohistochimici și progresia leziunilor preinvazive endometriale (în secvența endometru hiperplazic – carcinomatos), având

în perspectivă identificarea unor corelații cu agresivitatea carcinoamelor corespunzătoare, în vederea predicției metastazelor. Ipoteza de lucru a fost susținută de rezultatele obținute: celulele endometriale neoplazice exprimă anumite molecule corelate cu malignizarea și cu progresia tumorală, prin intervenția coordonată a hormonilor sexoizi, factorilor de proliferare, factorilor de invazivitate și a sistemelor implicate în inițierea apoptozei.

Studiul nostru completează datele experimentale recente care sugerează că estrogenii pot produce diverse efecte și că unele dintre acțiunile pe celulele epiteliale pot fi mediate de stroma endometrială, datorită pattern-ului de expresie observat în cazurile investigate. Rolul stromei endometriale în carcinogeneză și progresia tumorală, precum și mecanismele acțiunii estrogenilor în promovarea proliferării și posibilitatea de a acționa ca un procarcinogen sunt incitante,

deschizând noi perspective pentru identificarea de neoantigene, utile în diagnosticul precoce și tratament.

Dezvoltarea hiperplaziei endometriale și a carcinomului endometrioid este susținută de rezultatele noastre, prin evidențierea unei corelații între endometrele hiperplazice și carcinoamele endometriale, prin similitudinile existente între expresia receptorilor hormonal, a PCNA, a sistemului Fas/FasL și MMP.

Cercetările ulterioare, prin lărgirea loturilor de studiu, vor permite o incursiune mai aprofundată în mecanismele interacțiunilor epitelio-stromale în endometrul neoplazic și, concomitent, extragerea unor date cu valoare statistic semnificativă.

Notă

Cercetarea realizată a fost susținută de către Consiliul Național al Cercetării Științifice din Învățământul Superior, prin grantul 1218/2007

BIBLIOGRAFIE

1. Kurman JR. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 5th ed., New-York, Springer-Verlag, 2002, 683-695.
2. Cornet PB, Galant C, Eeckhout Y, Courtoy PJ, Marbaix E, Henriot P. Regulation of matrix metalloproteinase-9/gelatinase B expression and activation by ovarian steroids and LEFTY-A/endometrial bleeding-associated factor in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2): 1001-1011.
3. Freitas S, Meduri G, Nestur E, Bausero P, Perrot-Applanat M. Expression of metalloproteinases and their inhibitors in blood vessels in human endometrium. *Biol Reprod* 1999; 61(4): 1070-1082.
4. Henriot P, Cornet PB, Lemoine P, Galant C, Singer CF, Courtoy PJ, Eeckhout Y, Marbaix E. Circulating ovarian steroids and endometrial matrix metalloproteinases (MMPs). *Ann N Y Sci* 2002; 955: 119-138.
5. Atasoy P, Bozdogan O. Molecular markers in endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol* 2006; 11: 61-67.
6. Giuffrè G, Arena F, Scarfi R, Simone A, Todaro P, Tuccari G. Lactoferrin immunoexpression in endometrial carcinomas: relationships with sex steroid hormone receptors (ER and PR), proliferation indices (Ki-67 and AgNOR) and survival. *Oncol Rep* 2006; 16(2): 257-263.
7. Ioachin E. Immunohistochemical tumour markers in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26(4): 363-371.
8. Jazaeri O, Shupnik MA, Jazaeri AA, Rice LW. Expression of estrogen receptor alpha mRNA and protein variants in human endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 74(1): 38-47.
9. Mitselou A, Ioachim E, Kitsou E, Vougiouklakis T, Zagorianakou N, Makrydimas G, Stefanaki S, Agnantis NJ. Immunohistochemical study of apoptosis-related Bcl-2 protein and its correlation

- with proliferation indices (Ki67, PCNA), tumor suppressor genes (p53, pRb), the oncogene c-erbB-2, sex steroid hormone receptors and other clinicopathological features, in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *In Vivo* 2003; 17(5): 469-477.
10. Puente XS, Sanchez LM, Overall CM, Lopez-Otin C. Human and mouse proteases: a comparative genomic approach. *Nat Rev Genet* 2003; 4(7): 544-558.
 11. Goffin F, Munaut C, Franken F, Perrier d'Hauterive S, Beliard A, Fridman V, Nervo P, Colige A, Foidart JM. Expression pattern of metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix-metalloproteinases in cycling human endometrium. *Biol Reprod* 2003; 69: 976-984.
 12. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(3): 161-174.
 13. Hojilla CV, Mohammed FF, Khokha R. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors direct cell fate during cancer development. *Br J Cancer* 2003; (10): 1817-1821.
 14. Lambert V, Wielockx B, Munaut C, Galopin C, Jost M, Itoh T, Werb Z, Baker A, Libert C, Krell H, Foidart JM, Noel A, Rakic JM. MMP-2 and MMP-9 synergize in promoting choroidal neovascularization. *Faseb J* 2003; 17: 2290-2292.
 15. Zhang HG, Wang J, Yang X, Hsu HC, Mountz JD. Regulation of apoptosis proteins in cancer cells by ubiquitin. *Oncogene* 2004; 23(11): 2009-2015.
 16. Remmele W, Stegner HE. Vorschlag zur einheitlichen definition eines immunoreaktiven score (IS) für den immunohistochemischen oestrogenreceptor nachweis im mammakarzinomgewebe, *Pathologie* 1987; 8: 138-140.
 17. Gassel AM, Backe J, Krebs S, Schon S, Caffier H, Muller-Hermelink HK. Endometrial carcinoma: immunohistochemically detected proliferation index is a prognosticator of long-term outcome. *J Clin Pathol* 1998; 51(1): 25-29.
 18. Segreti EM, Novotny DB, Soper JT. Endometrial cancer: histologic correlates of immunohistochemical localization of progesterone and estrogen receptor. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 780-785.
 19. Yokoyama Y, Takahashi Y, Morishita S, Hashimoto M, Niwa K, Tamaya T. Telomerase activity in the human endometrium throughout the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod* 1998; 4(2): 173-177.
 20. Matias-Guiu X, Catusus L, Bussaglia E, Lagarda H, Garcia A, Pons C, Munoz J, Arguelles R, Machin P, Prat J. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32(6): 569-577.
 21. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Prognostic significance of angiogenesis and Ki-67, p53, and p21 expression: a population-based endometrial carcinoma study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1382-1390.
 22. Bockman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10-17.
 23. Bircan S, Ensari A, Ozturk S. Immunohistochemical analysis of c-myc, c-jun and estrogen receptor in normal, hyperplastic and carcinomatous endometrium. *Pathol Oncol Res* 2005; 11(1): 32-39.
 24. Nephew KP, Choi CM, Polek TC. Expression of fos and jun proto-oncogenes in benign versus malignant human uterine tissue. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 388-396.
 25. Ghabreau L, Roux JP, Frappart PO, Mathevet P, Patricot LM, Mokni M, Korbi S, Wand ZQ, Tong WM, Frappart L. Poly(ADP-ribose) polymerase-1, a novel partner of progesterone receptors in endometrial cancer and its precursors. *Int J Cancer* 2004; 109(3): 317-321.
 26. Ma XX, Zhang SL, Gao S, Lu JM, Dong F. Expressions of aromatase protein and sex hormone receptor in endometrial lesions. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2006; 41(6): 395-398.
 27. Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch* 2004; 444(3): 213-223.
 28. Neis KJ, Brandner P, Ulrich-Winkelspecht K. The oestrogen receptor (ER) in normal and abnormal uterine tissue. *Eur J Cancer* 2000; 36: S27-36.
 29. Nunobiki O, Taniguchi E, Ishii A. Significance of hormone receptor status and tumor vessels in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Pathol Int* 2003; 53: 846-852.
 30. Uchikawa J, Shiozawa T, Shih H. Expression of steroid receptor coactivators and corepressors in human endometrial hyperplasia and carcinoma with relevance to steroid receptors and Ki-67 expression. *Cancer* 2003; 98: 2207-2213.
 31. Pearce ST, Jordan VC. The biological role of estrogen receptors alpha and beta in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50(1): 3-22.
 32. Hu K, Zhong G, He F. Expression of estrogen receptors ERα and ERβ in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 537-541.
 33. Bozdogan O, Atasoy P, Ereku S, Bozdogan N, Bayram M. Apoptosis related proteins and steroid hormone receptors in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21: 375-382.
 34. Hale GE, Hughes CL, Cline JM. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal "window of risk", and isoflavones. *JCEM* 2002; 87(1): 3-15.
 35. Ito K, Utsunomiya H, Suzuki T, Saitou S, Akahira J, Okamura K, Yaegashi N, Sasano H. 17β-Hydroxysteroid dehydrogenases in human endometrium and its disorders. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 248: 136-140.
 36. Ito K, Utsunomiya H, Yaegashi N, Sasano H. Biological roles of estrogen and progesterone in human endometrial carcinoma- new developments in potential endocrine therapy for endometrial cancer. *Endocr J* 2007; doi: 10.1507/endocrj.KR-114.
 37. Cao QJ, Einstein MH, Anderson PS, Runowicz CD, Balan R, Jones JG. Expression of COX-2, Ki-67, Cyclin D1, and P21 in endometrial endometrioid carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21(2): 147-154.
 38. Selam B, Kayisli UA, Garcia-Velasco JA, Arici A. Extracellular matrix-dependent regulation of Fas Ligand expression in human endometrial stromal cells. *Biol Reprod* 2002; 66(5): 1-5.
 39. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell* 1997; 88: 355-365.
 40. Yuan J. Transducing signals of life and death. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9: 247-251.
 41. Atasoy P, Bozdogan O, Ereku S, Bozdogan N, Bayram M. Fas-mediated pathway and apoptosis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. *Gynecol Oncol* 2003; 91(2): 309-317.
 42. Isaka K, Nishi H, Nakada T, Feng Li Y, Ebihara Y, Takayama M. Matrix metalloproteinase-26 is expressed in human endometrium but not in endometrial carcinoma. *Cancer* 2003; 97(1): 79-89.
 43. Rubin H. Complementary approaches to understanding the role of proteases and their natural inhibitors in neoplastic development: retrospect and prospect. *Carcinogenesis* 2003; 24(5): 803-816.
 44. Chegini N, Rhoton-Vlasak A, Williams RS. Expression of matrix metalloproteinase-26 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3 and -4 in endometrium throughout the normal menstrual cycle and alteration in users of levonorgestrel implants who experience irregular uterine bleeding. *Fertil Steril* 2003; 80(3): 564-570.
 45. Curry TE Jr, Osteen KG. The matrix metalloproteinase system: changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle. *Endocr Rev* 2003; 24: 428-465.
 46. Li Q, Park PW, Wilson CL, Parks WC. Matrilysin shedding of syndecan-1 regulates chemokine mobilization and transepithelial efflux of neutrophils in acute lung injury. *Cell* 2002; 111: 635-646.
 47. Velasco G, Pendas AM, Fueyo A, Knauper V, Murphy G, Lopez-Otin C. Cloning and characterization of human MMP-23, a new matrix metalloproteinase predominantly expressed in reproductive tissues and lacking conserved domains in other family members. *J Biol Chem* 1999; 274(8): 4570-4576.
 48. Chou CS, Tai CJ, Maccalman CD, Leung PCK. Dose-dependent effects of gonadotropin releasing hormone on matrix metalloproteinase (MMP-2, and MMP-9) and tissue specific inhibitor of metalloproteinases-1 messenger ribonucleic acid levels in human decidual stromal cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2): 680-688.
 49. Folgueras AR, Pendas AM, Sanchez LM, Lopez-Otin C. Matrix metalloproteinases in cancer: from new functions to improved inhibition strategies. *Int J Dev Biol* 2004; 48: 411-424.
 50. Owen CA, Hu Z, Barrick B, Shapiro SD. Inducible expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-resistant matrix metalloproteinase-9 on the cell surface of neutrophils. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29(3Pt1): 283-294.
 51. Baker AH, Edwards DR, Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci* 2002; 115: 3719-3727.

52. Hotary KB, Allen ED, Brooks PC, Datta NS, Long MW, Weiss SJ. Membrane type I matrix metalloproteinase usurps tumor growth control imposed by the three-dimensional extracellular matrix. *Cell* 2003; 114: 33-45.
53. Hu J, Zhang X, Nothnick WB, Spencer TE. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the developing neonatal mouse uterus. *Biol Rep* 2004; 71: 1598-1604.
54. Van den Steen PE, Dubois B, Nelissen I, Rudd PM, Dwek RA, Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2002; 37(6): 375-536.

NOUTĂȚI

IMPACTUL SCREENINGULUI MOLECULAR AL HIPERCOLESTEROLEMIEI FAMILIALE ASUPRA ASIGURĂRIILOR DE VIAȚĂ

În Olanda, începând cu anul 1994, funcționează un program național de screening al pacienților cu hipercolesterolemie familială (HF). Efectuarea screeningului este condiționată de îndeplinirea unor criterii stabilite de Comitetul olandez de studiu al bolilor lipidice. Screeningul molecular se bazează pe identificarea mutațiilor genei receptorului pentru LDL, respectiv a genei apo lipoproteinei B. În momentul stabilirii prezenței mutației, intervine geneticianul care realizează o anchetă familială, pe baza căreia sunt identificate cazuri secundare de boală, la care, de asemenea, este indicată efectuarea screeningului molecular. Ulterior, aceste cazuri sunt îndrumate către clinicile de boli lipidice, în vederea stabilirii statusului clinic și biochimic și a elaborării schemei terapeutice. Prin acest program de screening au fost detectați deja 13.500 de purtători de mutații în genele HF, autorii estimând că, în 2010, la finalizarea acestui program vor fi identificați, în Olanda, toți heterozigoții pentru HF (~40.000 la o incidență a bolii de 1 : 400-1 : 500). Depistarea mutațiilor pentru HF ar putea crea probleme legate de asigurările de sănătate, în condițiile în care afecțiunea se caracterizează printr-un risc de deces de 4-5 ori mai mare decât în populația generală. Pe de altă parte, boala are expresivitate variabilă, studiile clinice indicând că o parte dintre purtătorii de mutație au un nivel normal al LDL-c. Astfel, mulți purtători ai unei mutații pentru HF au o speranță de viață normală. În plus, tratamentul cu statine poate asigura scăderea nivelului LDL-c sub 4 mmol/L. În schimb, prezența suplimentară a altor factori de risc cardiovascular, precum fumatul, hipertensiunea arterială sau diabetul zaharat, cresc riscul de deces prin HF. În acest context, autoritățile medicale olandeze, asociațiile bolnavilor și firmele de asigurări au elaborat, în 2003, un ghid pentru stabilirea condițiilor de asigurare la persoanele cu HF. Acest ghid stipulează că indivizii cu HF, tratați, la care nivelul LDL-c se menține sub 4 mmol/L și nu asociază alți factori de risc cardiovascular, nu au un risc crescut de deces și, implicit, nu este justificată achitarea unor prime suplimentare în cazul asigurărilor de viață. Pe de altă parte, pacienții cu HF și nivel crescut de LDL-c, beneficiază de asigurări de viață, dar primele de asigurare sunt mai mari. Totuși, la acești pacienți, dacă prin terapie se reușește scăderea LDL-c, se impune o renegociere a primelor de asigurare, cuantumul acestora fiind astfel diminuat. În concluzie, autorii indică că elaborarea acestui ghid a permis eliminarea discriminării persoanelor cu HF de către firmele de asigurare, prin impunerea unor prime crescute (Homsma SJM, Huijgens R.J, Middeldorp S, Sijbrands EJG, Kastelein JJP. Molecular screening for familial hypercholesterolaemia: consequences for life and disability insurance. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 14-17).

E.V. Gorduza

STUDIUL EXPERIMENTAL ASUPRA PATTERN-ULUI DE CICATRIZARE URETERALĂ LA IEPURE

R.A. Pintilie¹, Mirela Grigorovici²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Disciplina de Obstetrică-Ginecologie

Spitalul Universitar CF Iași

2 Laboratorul de Anatomie patologică

EXPERIMENTAL STUDY REGARDING THE URETERAL CICATRIZATION PATTERN IN RABBIT (Abstract): This study aimed to elaborate an experimental model for ureteral cicatrization following surgical lesion, with direct involvement in urological therapy. **Material and methods:** The study was realized on a group of 9 female rabbits on which we have performed ureteral surgery. First surgical event consisted in partial cut of the left ureter following transperitoneal approach, ureteral stent insertion and the suture of the ureteral wound. The second surgical event has accomplished the harvesting of the ureteral fragment during cicatrization process and was performed at various times from the first surgical event, accordingly at 1, 2, 3...6 days – on different rabbits. 3 rabbits composed the witness group. Fragments were fixed in formol 4%, and histologically stained with hematoxylin-eosin and van Gieson. **Results:** In the first two days we have observed an obvious inflammatory process on the postoperative ureteral scar. In days 3 and 4, the limited fibrosis appeared in the 2nd day engaged a peak in the 4th day when appeared a sketch of ureteral lumen constriction. In the 5th and 6th day the fibrosis process underwent a moderate resolution, simultaneously with a local diffuse congestion, marker for the remodeling processes of the connective matrix. **Conclusion:** Animal cicatrization model follows the same pattern as in human but at different timing so as extrapolation requires considering these facts. **Key words:** EXPERIMENTAL MODEL, URETERAL CICATRIZATION, HISTOLOGICAL PATTERN

În cadrul intervențiilor chirurgicale efectuate în sectorul pelvin, complicațiile urinare cele mai frecvente sunt reprezentate de complicațiile ureterale (1,2). Dintre acestea, aproximativ 2/3 apar în timpul operațiilor ginecologice (3), pentru ca 1/3 să revină chirurgiei ginecologice cu abord vaginal. Per ansamblu, frecvența complicațiilor ureterale se ridică la aproximativ 1% din intervențiile pelvine (4,5,6).

Prezentul studiu experimental încearcă să determine dacă se poate elabora un model de cicatrizare ureterală după leziune chirurgicală, cu implicații în terapia

urologică.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul experimental a fost efectuat pe 9 iepuri de sex feminin, cu greutate cuprinsă între 1400-3450 g, organizați în două loturi. Lotul 1, format din 3 iepuri, a constituit lotul martor. Lotul 2, format din 6 iepuri, a reprezentat lotul pe care am efectuat două intervenții chirurgicale. Prima intervenție a constat în secționarea parțială a ureterului stâng - după abord ureteral transperitoneal, introducerea unui stent ureteral CH 3,5 și sutura plăgii ureterale

cu fir 8.0 - urmată de închiderea peretelui abdominal. A doua intervenție a reprezentat prelevarea fragmentului ureteral în curs de cicatrizare prin pensare-sectionare-ligaturare ureterală superior și inferior față de nivelul leziunii primare-cu aceeași cale de abord. Această a doua intervenție s-a efectuat, tot prin abord transperitoneal, la intervale variabile de timp față de prima intervenție, respectiv la 1, 2, 3..., 6 zile - pe iepuri diferiți - pentru a studia, din punct de vedere anatomo-patologic, evoluția procesului de cicatrizare ureterală. Fragmentele ureterale prelevate au fost fixate în formol 4%. Examenul histopatologic a fost realizat în Laboratorul de Anatomie Patologică al Spitalului Universitar CF Iași. Protocolul de prelucrare al probelor a fost standard, iar colorarea s-a efectuat cu metodele clasice hematoxilina-eozină și van Gieson. Pentru vizualizarea și interpretarea imaginilor s-a folosit un microscop fonic Nikon Eclipse E600 dotat cu cameră digitală DN100 și sistem de captură video cu software LuciaNet.1.16.5.51.

REZULTATE

Lotul 1 - martor

Examenul anatomo-patologic al ureterelor de iepure a evidențiat: epiteliu de tranziție cu 3-4 straturi de celule; lamina

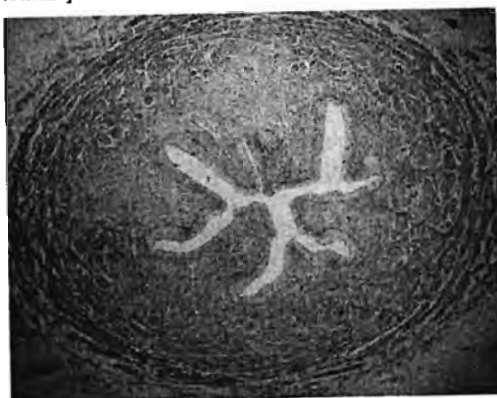


Fig. 1. Structura histologică normală a ureterului de iepure

proprie bine reprezentată, compusă în principal din fibre de collagen și fibroblaști, bine vascularizată (capilare sanguine concentrate subepitelial, cu dispoziția paralelă cu lumenul ureteral) și inervată; tunică musculară, organizată în fascicule dispuse longitudinal și circular, separate prin extensii de fibre colagene cu origine în lamina propria; țesutul conjunctiv adventicial conținând vase de sânge și fibre nervoase, tapetat de un epiteliu de suprafață, tristratificat (celule bazale, intermediare și scuamoase) (fig. 1).

Lotul 2

Examenul anatomopatologic al secțiunilor transversale seriate a evidențiat reacția inflamatorie ureterală, localizată la nivelul stentului utilizat intraoperator. Consecutiv, interpretarea fazelor de cicatrizare viscerală a fost dificilă, luându-se în considerare și procesul inflamator supraadăugat. Prezentăm în continuare tabloul morfologic care a caracterizat procesul de cicatrizare, în succesiunea celor 6 zile:

- Ziua 1: perete ureteral tapetat de epiteliu pseudostratificat de tip tranzițional (focal detașat prin manevrele chirurgicale); lamina propria constituită dintr-un țesut conjunctiv lax format din rare fibre de collagen, fibroblaste și capilare; strat muscular; adventice formată din țesut conjunctiv lax,

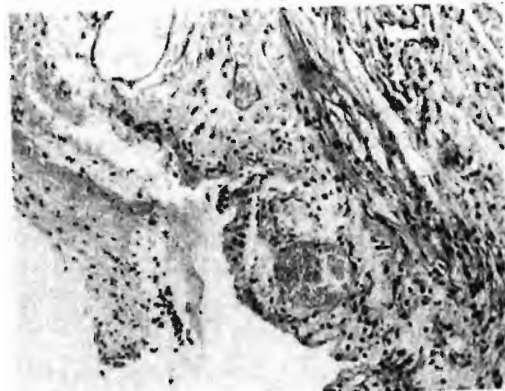


Fig. 2. Detaliu secțiune perete ureteral cu reacție inflamatorie marcată, ziua 1 postoperator (iepure, colorație HE x 40)

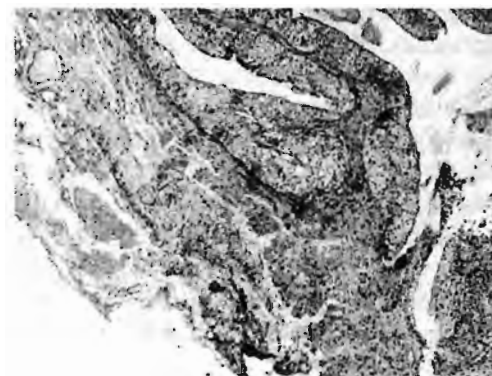


Fig. 3. Detaliu secțiune perete ureteral cu reacție inflamatorie marcată și discretă fibroză, ziua 2 postoperator (iepure, colorație HE x 10)



Fig. 5. Secțiune perete ureteral cu intensă congestie, edem marcat și intensă fibroză predominant la nivelul peretelui muscular, ziua 4 postoperator (iepure, colorație VG x 4)

prezentând sectoare de necroză, câteva sufuziuni hemoragice și fiind acoperită de un discret exudat fibrinoleucocitar (fig. 2).

- Ziua 2: la nivel adventicial s-au constatat sufuziuni hemoragice și exudat fibrinoleucocitar format din fibrină și un infiltrat inflamator cu heterofile (echivalentul polimorfonuclearelor neutrofile la iepure) care prezintă în citoplasmă granule eozinofile (fig. 3); capilarele au fost hiperemice, cu endoteliu turgescent; restul peretelui a prezentat infiltrat inflamator acut; nu s-au identificat benzi de collagen tânăr, de neoformație;

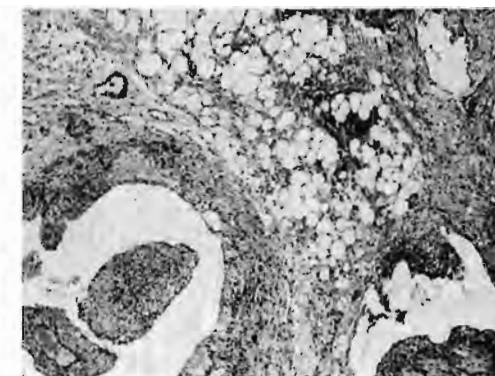


Fig. 4. Secțiune perete ureteral cu reacție inflamatorie, discretă fibroză și moderată necroză fibrinoidă, ziua 3 postoperator (iepure, colorație HE x 10)

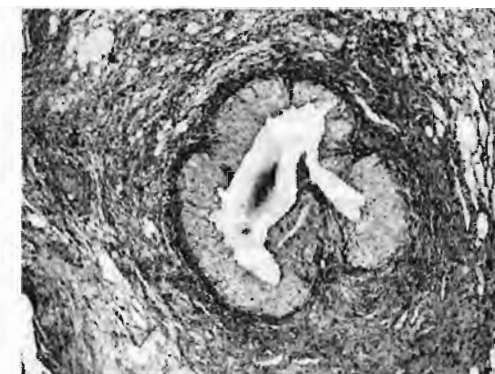


Fig. 6. Secțiune perete ureteral cu intensă congestie, edem și fibroză cu stenoză a lumenului ureteral, ziua 5 postoperator (iepure, colorație VG x 4)

- Ziua 3: infiltratul inflamator cu heterofile a fost prezent difuz în toate straturile peretelui ureteral, asociat cu edem și numeroase fibroblaste; s-a observat prezența de corpi străini cu reacție inflamatorie adiacentă; s-a remarcat prezența primelor fibre de collagen nou format, groase și dispuse dezordonat; la nivelul adventiceei s-a identificat un număr crescut de capilare dilatare, alături de un sector de țesut de granulație conjunctivo-vascular, format din benzi de collagen tânăr și capilare de neoformație (fig. 4).

- Ziua 4: infiltratul inflamator prezent



Fig. 7. Secțiune perete ureteral cu fibroză difuză și necroză fibrinoidă la nivelul seroasei și țesutului adipos periureteral, alături de o congestie difuză la nivelul submucoasei, ziua 6 postoperator (iepure, colorație VG x 10)

a fost asociat cu creșterea cantității de țesut conjunctiv matur dispus în benzi, cu orientare particulară, paralele între ele; proliferarea conjunctivă a disociat fibrele musculare netede din perete; concomitent, a fost semnalată o discretă inflamație cu heterofile și capilare hiperemice în țesutul adipos periureteral (fig. 5).

- Ziua 5: s-a remarcat dispariția benzilor groase de collagen, semnal pentru debutului unor procese de remodelare, și prezența unui foarte discret proces inflamator; țesutul conjunctiv lax adventicial a conținut numeroase capilare congestive, fibroblaste, rare elemente inflamatorii și fibre fine de collagen, cu excepția unei zone mici, discrete, de fibroză collagenică (fig. 6); în țesutul conjunctivo-adipos periureteral au fost identificate numeroase capilare.

- Ziua 6: aspectul a fost asemănător cu cel descris pentru ziua 1, cu exudat fibrinoleucocitar, zone de necroză fibrinoidă a țesutului conjunctivo-adipos adventicial, congestie capilară și sufuziuni hemoragice atât adventiceale, cât și în lamina propria (fig. 7); focal am observat o mică arie prezentând o condensare collagenică; în țesutul conjunctiv adventicial am remarcat o densitate crescută în fibroblaste.

Sintetizând toate modificările apărute în succesiune, am constatat, în primele 2 zile, un proces inflamator evident la nivelul cicatricei ureterale postoperatorii; în zilele 3 și 4, procesul de fibroză discret apărut în ziua a 2-a s-a accentuat cu un maxim în ziua a 4-a, când s-a schițat și constricția lumenului ureteral; în următoarele două zile, procesul de fibroză s-a redus moderat, concomitent cu o congestie locală, difuză, marker al proceselor de remodelare a matricei conjunctive.

DISCUȚII

Procesul de cicatrizare a unei plăgi la nivelul tegumentului uman este un eveniment fiziologic, intens studiat în ultimii ani, cu implicații recunoscute în toate ramurile chirurgicale. Cele trei faze succesive – faza inflamatorie, faza proliferativă și de remodelare – au loc pe parcursul a circa 16 zile, cu delimitare imprecisă, datorită suprapunerilor parțiale ale celor trei procese de bază (fig. 8) (7). Extrapolarea de la nivelul tegumentelor la nivel visceral este dezirabilă, dar studii specifice în acest sens – de exemplu, la nivel ureteral – nu sunt posibile, datorită restricțiilor etice privind manipularea și experimentarea la om. Încercarea de a stabili, totuși, un pattern de vindecare la nivelul ureterului – organ cu risc crescut de lezare în special în cadrul

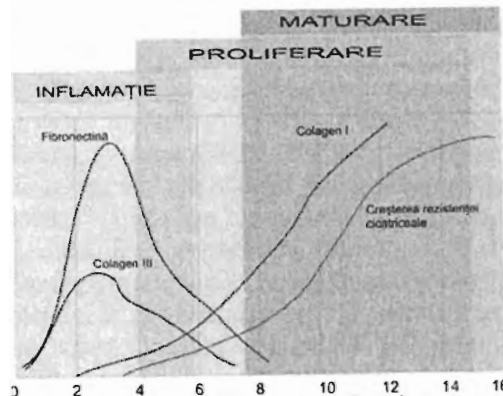


Fig. 8. Fazele procesului de cicatrizare normală la nivelul tegumentelor umane

chirurgiei ginecologice – poate avea șanse de reușită doar prin studierea procesului de vindecare pe un model animal. Am ales ureterul de iepure datorită dimensiunilor convenabile, ce au permis introducerea unui stent CH 3,5 pentru a menține lumenul ureteral permeabil, între cele 2 intervenții chirurgicale succesive. Acest avantaj a trebuit contrabalansat în interpretarea rezultatelor de faptul că am observat, asociat, dezvoltarea unei reacții inflamatorii corespunzătoare prezenței unui corp străin în lumenul ureteral. Nu am considerat necesară continuarea studiului experimental mai mult de 6 zile, deoarece în acest interval de timp am constatat parcurgerea primelor două faze ale procesului de cicatrizare și inițierea celei de a treia, a cărei durată completă se poate prelungi pe parcursul a mai multor săptămâni până la vindecarea completă din punct de vedere morfologic (7) și funcțional (8).

Rezultatele obținute s-au concretizat în evidențierea acelorași trei faze ale procesului de cicatrizare, dar cu o durată mult mai redusă – de aproximativ 2-3 zile fiecare:

- faza inflamatorie, caracterizată prin capilare hiperemice, exudat fibrino-leucocitar bogat în heterofile și sufuziuni hemoragice;

- faza proliferativă – persistă hipermia capilară și exudatul inflamator bogat în heterofile și edem marcat în toate straturile; concomitent apar fibroblaste și fibre de collagen tânăr, gros, chiar cu tendință de constricție a lumenului ureteral;

- faza de remodelare – caracterizată prin fibroblaste persistente și țesut conjunctiv gros, bine reprezentat, reacție inflamatorie diminuată, cu congestie moderată și heterofile rare.

Interferența precoce dintre cele trei faze a rezultat într-un proces de cicatrizare mai scurt, comparativ cu cel uman, reprezentat grafic în fig. 9. Pe parcursul ultimilor 6 decenii există foarte puține raportări simi-

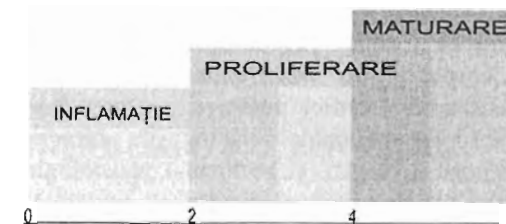


Fig. 9. Fazele procesului de cicatrizare la ureterul de iepure

lare asupra procesului de cicatrizare ureterală (9,10). Compararea studiului nostru cu alte studii este foarte dificilă, rezultatele fiind greu interpretabile corelativ datorită mijloacelor și scopurilor diferite. Există totuși un studiu în domeniu (8) care se apropie ca scop de abordarea noastră, cu toate că diferă prin tipul leziunii induse, aceasta fiind realizată prin laser Nd:YAG. Autorii au obținut o leziune de necroză termică, cu zonă de demarcație față de țesuturile adiacente – spre deosebire de experimentul nostru, în care leziunea a fost de tip clasic, prin transecție, rezultând o diminuare a țesutului necrotic ce a trebuit resorbit în timpul procesului de vindecare. Astfel, comparativ cu leziunea laser indusă la care proliferarea collagenică, ce a disociat moderat fibrele musculaturii intrinseci, a fost considerată ca un defect minor de cicatrizare (cu remisie spontană după 6 săptămâni), în studiul nostru am obținut o cicatrizare de tip clasic - cu proliferare conjunctivă în a doua fază. Alte diferențe în raport cu studiul (8) au rezultat din faptul că, pentru asigurarea funcționalității ureterale și împiedicarea stenozei la nivelul leziunii, am folosit un stent - la fel ca și în chirurgia urologică umană. În acest mod am prezervat funcția rinichiului ipsilateral - ceea ce nu a fost posibil în (8), în care s-a produs o obstrucție ureterală cu diminuarea până la zero a funcției rinichiului corespunzător în primele zile post iradiere și reluarea integrală a acestei funcții după maximum 2 săptămâni. Evident, stentul

folosit a indus o reacție inflamatorie față de "corpul străin" intraluminal utilizat. Per ansamblu, studiul nostru experimental s-a apropiat mai mult de condițiile intraoperatorii urologice și accidental ginecologice întâlnite în practica chirurgicală umană din România, putând astfel constitui un punct de pornire pentru evaluarea factorilor ce influențează procesul de cicatrizare la nivel visceral (ureteral).

CONCLUZII

În modelul experimental realizat la iepure pattern-ul de cicatrizare extrapolat de la nivelul tegumentelor este respectat, dar succesiunea subfazelor și interferența lor se realizează mai precoce. Procesul de interpretare corelativă a datelor, comparativ cu specia umană, necesită obligatoriu considerarea diferențelor genetice induse ale proceselor fiziologice, la cele două specii.

BIBLIOGRAFIE

1. Morrow CP, Curtin JP. Urological complications of radical pelvic surgery and radiation therapy. In: Coppleson M, Monaghan JM, Morrow CP, Tattersall MHN editors. *Gynecologic Oncology*. New York: Churchill Livingstone, 1992, 1383-1391.
2. Onulescu N. *Riscul în chirurgia ginecologică și obstetricală*. București: Ed. Medicală, 1977, 58-60.
3. Pricop M. *Oncologie ginecologică clinică*. Iași: Ed. Polirom, 2000, 392-393.
4. Crawford RAF, Healy JC, Reznek RH. The use of magnetic resonance imaging in the assessment of malignant vaginal fistulas. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7: 267-272.
5. Dowling AD, Corriere JN, Sandler CM. Iatrogenic ureteral injury. *J Urol* 1986; 135: 912-915.
6. De Cicco C, Ret Dávalos ML, Van Cleynenbreugel B, Verguts J, Koninckx PR. Iatrogenic ureteral lesions and repair: a review for gynecologists. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14 (4): 428-435.
7. Broughton G., Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg* 2006, 117(7 Suppl): 1e-S-32e-S.
8. Pensel J, Sommer K, Thomas S, Lieck P, Baretton G. Functional and histological restitution in the urinary tract after Nd: YAG laser coagulation. *Lasers in Surg Med* 1988; 8: 371-376.
9. Davis DM. The process of ureteral repair: A recapitulation of the splinting question. *J Urol* 1958; 79: 215-223.
10. Hinman F, Oppenheimer R. Ureteral regeneration: fascial covering compared with fatty connective tissue. *J Urol* 1956; 76: 729-735.

NOUTĂȚI

IMPORTANȚA VARIANTELOR GENETICE ÎN DETERMINISMUL CANCERULUI DE PROSTATĂ

Riscul de neoplazie prostatică a fost corelat cu polimorfismul unui singur nucleotid, la nivelul a cinci regiuni cromozomiale. Asocierea unui singur polimorfism conferă un risc moderat, dar din combinarea acestora, rezultă un risc mult mai important, ne demonstrează autorii unui studiu efectuat pe 2893 subiecți cu cancer de prostată față de 1781 subiecți de control. Au fost evaluate 16 polimorfisme, din 5 regiuni cromozomiale. Prin analiză multivariată, 5 polimorfisme au fost selectate ca având un risc maxim și acestea, asociate cu istoricul familial, au fost corelate cu determinismul a 46% din neoplaziile prostatice, în cohorta de pacienți luați în studiu. Efectul cumulativ al acestor variante și al istoricului familial a fost independent de nivelul seric al antigenului specific prostatic, dozat la momentul diagnosticului. (Zheng SL, Sun J et al. Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 910-919).

Corina Dima-Cozma

CONSIDERAȚII PRIVIND TRATAMENTUL ALGONEURODISTROFIILOR CU AJUTORUL ACUPUNCTURII

Dan Vlad Filimon¹, Ana Stratone²

Spitalul de Urgență Piatra Neamț

1 Laboratorul de Balneo-fizioterapie

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

2 Disciplina de Fiziologie - Explorări funcționale

CONSIDERATIONS REGARDING THE TREATMENT OF THE ALGODISTROPHY USING THE ACUPUNCTURE. (Abstract): **Material and method:** A team made up of 14 subjects with algodistrophia (AD) was studied at the level of the distal zone of one superior member result of the radius and/or ulna fracture, which needed an immobilization device for 30-40 days, using acupuncture. **Results:** The results were compared with those obtained at a witness team treated by electro-physical recovery (ultrasoundtherapy, ultrasoundforesis with hydrocortisol, Bernard diadynamic currents and kinetotherapy). Taking into account that AD is the local expression of the General Sindrom of Adaptation, the acupuncture method was used for the improvement of the integration function of the conjunctive tissue. **Conclusion:** Through the treatment with acupuncture the treatment period is much shorter, and the movement functions are much better. **Key words:** ALGODISTROPHY, ACUPUNCTURE, EXTRA-MERIDIAN POINTS, YIN-YANG, GENERAL SINDROM OF ADAPTATION

Algoneurodistrofia (AND) este o entitate nosologică adesea subdiagnosticată. Lenart (1) o apreciază ca pe „un răspuns particular la un agent agresor”, Steinbrocker (2) o numește „sindrom umăr-mână”, Sudek și apoi Leriche (3) implică tulburările vasomotorii ca responsabile de leziunile trofice. Școala română modernă de medicină, o definește drept „impotența funcțională dure-roasă a membrului superior sau inferior, însoțită de tulburări vasomotorii și trofice, determinate de factori etiologici foarte diferiți, dar prin mecanism patogenetic unic, comun, care afectează reglarea simpatică a circulației sanguine a membrelor, având ca substrat histopatologic osteoporoza de diferite intensități” (4,5).

MATERIAL ȘI METODĂ

Subiecții au format două loturi de studiu

a câte 14 persoane fiecare, ce provin din secția de ortopedie a Spitalului de Urgență Piatra Neamț, internați din anul 2003 până în 2006.

Având în vedere dificultățile de încadrare nosologică pe care le ridică AND, s-a urmărit alcătuirea unor loturi cât mai omogene. Pentru aceasta, s-a preferat selecționarea numai a cazurilor de AND rezultate după fracturi ale oaselor de la nivelul treimii distale a unui antebraț (radius și cubitus) și care nu au necesitat reducerea chirurgicală, fiind suficientă contenția în aparat ghipsat timp de 30-40 de zile (6), inclusiv diabetul zaharat (7).

Atât lotul tratat prin acupunctură, cât și cel martor cuprinde numai femei cu vârsta între 39 și 60 de ani, a căror anamneză nu a evidențiat o patologie deosebită în antecedente (8).

Diagnosticul pozitiv s-a formulat pe baza semnelor clinice incluzând bilanțul muscular și articular, cât și al imaginilor radiologice care sunt recunoscute a avea valoare patognomonică pentru AND, alături de imaginile scintigrafice și de cele IRM. În prezent este recunoscut faptul că scintigrafia osoasă are o sensibilitate de 95% pentru diagnosticul pozitiv al algoneurodistrofiei la debut. Imaginile radiologice devin elocvente pentru diagnostic începând cu săptămâna a patra de la debut. Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (IRM) este utilă îndeosebi în situația în care celelalte tipuri de explorări imagistice sunt contraindicate, și anume, îndeosebi în perioada gravidității.

Semnele clinice s-au instalat de la 1 până la 5 zile din momentul îndepărtării aparatului de contenție (stadiul 1, perioada inițială), constând în:

- debut rapid cu durere vie la nivelul distal al membrului superior afectat exacerbată la mișcare, de cele mai multe ori cu iradiere în umăr.

- edem difuz, centrat pe articulația pumnului, fără godeuri.

- pielea întinsă, netedă, caldă, lucioasă, roșie violacee.

- impotență funcțională, mai ales la tentativa de prindere.

- investigațiile biologice: cu excepția VSH, dozările de fibrinogen, proteina C reactivă, examenul calitativ și cantitativ al elementelor figurate ale sângelui, sumar urină, nu au relevat modificări față de normal.

- radiografiile standard (treimea distală antebraț și mână), indică diferite grade, de la caz la caz, de demineralizare difuză, fără afectarea contururilor osoase și a spațiilor interarticulare.

Măsurătorile circumferințelor la nivelul articulației pumnului și articulației metacarpo-falangiene, prezintă, de partea afectată, dimensiuni mai mari cu 1,5 până la 3 cm.

Angulația în flexie, mână - antebraț și

degete-metacarp, cel mult 5 grade (9).

Distribuția în loturi a pacientelor s-a făcut în ordinea prezentării la consultație, succesiv, un caz în grupul cu tratament prin recuperare fizică și un caz în grupul tratat prin acupunctură.

Lotul martor, a fost tratat cu procedurile fizicale din Laboratorul BFT al ASS Piatra Neamț, conform normelor de dotare prevăzute de MS, cât și a remunerației acceptate de CAS, adică 4 proceduri pe zi timp de 10 zile fără contribuție financiară personală, astfel:

- ultrasonoterapie laterocervical, la nivelul proiecției cutanate a ganglionului stelat pentru simpatoliză cu intensitate de 0,5 W/cm², o dată pe zi (10);

- ultrasonoforeză cu hidrocortizon, cu scop fibrolitic 1,5 W/cm², zona carpiană și metacarpiană o dată pe zi;

- curenți diadinamici Bernard la nivel distal al antebrațului și mână, DF 2 min., PS 2 min. PL 2 min., o dată pe zi, cu scop antialgic;

- kinetoterapie.

Al doilea lot, a beneficiat exclusiv de tratament prin acupunctură.

La alegerea zonelor pentru plasarea acelor de acupunctură s-a ținut cont de recomandările tradiționale specificate în tratatele de medicină tradițională chineză (9,10,11).

Astfel, s-a urmărit atenuarea excesului energetic Yang datorat deficitului de Yin, prin tonifierea Yin-ului. De asemenea au fost abordate și puncte în afara traseelor meridianelor de acupunctură, așa numitele puncte extrameridian, 4 puncte în zonele interdigitale, 3 puncte în zonele formate de unghiurile diafizelor proximale metacarpiene, câte un ac în zona tabacherei anatomice și în depresiunea situată sub apofiza stiloidă, profunzimea de înțepare între 0,5 și 1,5 cm, în funcție de zona anatomică.

De asemenea, a fost abordat un punct situat dorsal între radius și cubitus la două lățimi de deget deasupra pliului de flexie al

pumnului la o profunzime de cca. 2 cm. (12).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În cazul aplicării tratamentului cu acupunctură în AND a membrului superior, se constată un efect benefic net superior față de tratamentele fizicale „standard” privind reducerea durerii, normalizarea colorării tegumentelor, creșterii angulației în flexie și a capacității de prehensiune.

Din punct de vedere etiopatogenetic, conform lui Bircher, ipoteza simpatică reflexă este singura care explică satisfăcător simptomatologia acestui sindrom, cu toate acestea nu acoperă bine motivat și marea discordanță din clinică privind răspunsul exagerat al organismului la un traumatism minor (13).

R. Barbu (14) apreciază rolul terenului în apariția AND ca pe o deficiență a mecanismelor de adaptare ale unui organism incapabil să-și valorifice și să-și moduleze rezervele morfofuncționale.

Răspunzător de aceste rezerve se face țesutul conjunctiv, care, așa cum arată Chiotan (15), se comportă ca „interstițiu de reacție” și care nu este altceva decât starea funcțională a mezenchimului și a substanței fundamentale, stare responsabilă de apariția tulburărilor din agresiunile locale, din in-

flamația și stările de liză fiziologică locale, care se generalizează sistemic în cazul răspunsului general la agresiune.

În condițiile în care rezervele de adaptare reprezentate de componentele conjunctivului interstițial sunt depășite, apar semne clinice care țin de hipo sau de hiper-dimensionarea răspunsurilor adaptative, așa cum sunt ele descrise în „sindromul general nespecific de adaptare” (16).

Privind problema AND sub aspectul unor disfuncții ale mecanismelor de adaptare, acest considerent poate acoperi atât problema „terenului sub aspectul lăbilității nervoase”, cât și pe cea a lipsei de răspuns la tentativele terapeutice care urmăresc interceptarea arcului reflex ganglionar simpatic paravertebral, sau la droguri alfa și beta-blocante.

Important pentru observațiile legate de problematica acupuncturii, este specificația făcută de C. Velican și D. Velican (17) după care rezultatele cercetărilor au modificat în mare măsură concepțiile privind funcțiile țesutului conjunctiv, demonstrându-se că, pe lângă un simplu rol mecanic, acesta participă intens la menținerea homeostaziei, prin procese continue de sinteză, degradare și remodelare.

Astfel, procesul inflamator, ca proces ce inițiază și activează mecanismele de auto-

TABELUL I
Lotul martor tratat cu electrofizioterapie

Ziua de tratament	Lot martor (media pe 14 cazuri)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Diminuarea durerii pe o scară 1 - 10 (sensibilitate normală - durere vie)	9	8	8	8	8	7	7	6	5	5
Normalizarea culorii pielii pe o scară 1 - 4 (normal - roșu cianotic)	4	4	3	3	3	3	2	2	2	2
Creșterea angulației în flexie pumn, în grade	0	5	5	10	15	25	25	25	35	30
Recuperare motorie integrală (prehensiune)	Dupa 40 de zile									

TABELUL II
Lotul tratat cu acupunctură

Ziua de tratament	Lot tratat cu acupunctură (media pe 14 cazuri)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Diminuarea durerii pe o scară 1 - 10 (sensibilitate normală - durere vie)	7	4	4	3	3	2	2	0	0	0
Normalizarea culorii pielii pe o scară 1 - 4 (normal - roșu cianotic)	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
Creșterea angulației în flexie pumn, în grade	5	8	8	8	15	25	40	60	65	65
Recuperare motorie integrală (prehensiune)	Dupa 15 zile									

apărare, se poate manifesta ca reacție ne-specifică de apărare, încât inflamația nu trebuie interceptată prin mijloace terapeutice, ci doar, atunci când se dezvoltă ne-decvat (18), așa cum se întâmplă și în AND.

Devine evident faptul că așa numitul "teren labil" care permite dezvoltarea unei AND este format dintr-o multitudine de structuri, între care, singura cu adevărat reactivă este țesutul conjunctiv.

Plasarea acelor de acupunctură are ca efect producerea unui microtraumatism, la care, prima structură ce răspunde este mastocitul (prin degranulare cu eliberare de heparină) iar apoi, producerea unor vaste depolimerizări ale macromoleculelor, situație care asigură creșterea cantității de hidroelectroliți. Rilley (19) arată că degranularea mastocitară este modalitatea ordinară de răspuns la factori agresivi și lezanți care nu antrenează o reacție sistemică.

Aceste transformări asigură reluarea circulației lichidelor interstițiale, și apoi circulația între interstiții și capilare, cu asigurarea transportului oxigenului, bioxidului de carbon, eliminării cataboliților și a toxinelor etc.

CONCLUZII

În cazul AND, mecanismele care determină transformările adaptative, (așa cum le

descrie Rilley, Barbu, Chiotan, Velican și alții) sunt în mod evident depășite.

Medicina tradițională chineză explică acest lucru prin insuficiența "energiei Yin", adică a rezervelor energetice, ceea ce în limbaj alopatic semnifică substratul reactiv reprezentat de mezenchimul conjunctival.

Eficiența tratamentului cu acupunctură, în cazul algoneurodistrofiilor, se explică prin acțiunea specifică a microtraumatismelor produse prin inserția acelor care, determină declanșarea unui lanț de reacții biochimice ce au ca urmare normalizarea funcțiilor de adaptare nespecifică. (20).

Așa cum s-a arătat mai sus, prima reacție a mezenchimului la stimularea acupunctivă constă în degranularea mastocitară cu creșterea masei de hidroelectroliți datorită depolimerizărilor din substanța fundamentală, procese ce au ca urmare reluarea schimburilor membranare și capilare. Eliminarea excesului de bioxid de carbon și aportul de oxigen va permite apoi refacerea arcului reflex simpatic și în consecință a normalizării proceselor nespecifice de adaptare.

Această stare de fapt probează că acțiunea indusă prin acupunctură trebuie înțeleasă ca un proces identic sindromului general nespecific de adaptare descris de Hans Selye (21,22).

BIBLIOGRAFIE

1. Lenart G. Seltene posttraumatische Zustände des kindlichen Fusses. *Beitr Orthop Traum* 1975; 22: 106-109.
2. Steinbrocker O. The shoulder-hand syndrome: present perspective. *Arch Phys Med* 1968; 19: 45-48.
3. Sudeck P. Über die akute entzündliche Knochenatrophie. *Arch Klin Chir* 1900; 62: 147-156.
4. Degeratu C. *Algoneurodistrofia*. București: Ed. Medicală, 1983, 85-87.
5. Bircher JL. Algodistrofie reflexe et fracture de la main. *Acta Orthop Belg* 1973; 39: 1024-1032.
6. Glavan A. Algoneurodistrofia mâinii în fractura de radius distal. *Analele științifice ale USMF "N. Testemițanu" Chișinău* 2004; 3: 272-275.
7. Del Rosso A et al. Rheumatological manifestations in diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2 (4): 455-466.
8. Pelissier J. Douleur et médecine physique et de readaptation. In: *Collection Problem son Medicine de Reeducation*. vol 38. Paris: Masson, 1-57.

9. Requena Y. *Terrains et Pathologie en Acupuncture*. Paris: Maloine S.A., 1980, 95-115.
10. Di Stanislao C. Un'algodistrofia da vuoto di Yang. *LaMandorla* 2006; X (37): 21-24.
11. Masunaga S. *Stimularea meridianelor energetice*. București: Ed. Teora, 2005, 252-276.
12. Quint C. *Acupunctura de la tradiție la științele moderne*. București: Ed. Științifică și Enciclopedică, 1988, 91-109.
13. Mogil JS. *Studies of Pain, Stress and Immunity*. Chapman CR, Foley KM editors. Raven Press, 1993, 53, 17-25.
14. Barbu R. *Fiziopatologie*, București: Ed. Didactică și Pedagogică, 1980, 501-521.
15. Chiotan N. *Un concept cibernetice al șocului*. Timișoara: Ed. Facia, 1981, 237-245.
16. Cărunțu I-D, Cotuțiu C. *Histologie*. Iași: Ed. „Gr.T. Popa”, 2004, 51-59.
17. Velican C, Velican D. *Organizarea macromoleculară a țesutului conjunctiv*. București: Ed. Academiei RSR, 1970, 23-29.
18. Velican C, Velican D. *Organizarea macromoleculară a țesutului conjunctiv*. București: Ed. Academiei RSR, 1970, 187-198.
19. Rilley FJ. *The Mast Cells*. Edinburgh: Livingston, 1959.
20. Neamțu C, Neamțu A. *Bazele neuro-fiziologice ale durerii*. Iași: Ed. Venus, 2001, 309-310.
21. Selye H. *Physiology and Pathology of Exposure to Stress*. Montreal: Acta, 1950, 125-137.
22. Manole Gh. *Fiziopatologie clinică generală*. București: Ed. Coresi, 2002, 65-88.

NOUTĂȚI

EFECTELE PE TERMEN LUNG ALE MODIFICĂRII STILULUI DE VIAȚĂ ÎN PREVENIREA DIABETULUI

Multiple intervenții asupra stilului de viață pot reduce incidența diabetului de tip 2 la persoanele care au afectată toleranța la glucoză, dar cât de persistente sunt aceste efecte benefice și cât de mult se diminuează riscul pentru bolile cardiovasculare, respectiv nivelul mortalității sunt aspecte încă neelucidate. În 1986, 577 de subiecți adulți cu toleranță la glucoză afectată, proveniți din 33 de clinici din China au fost distribuiți prin randomizare în 2 grupuri: unul de control și unul în care au fost practicate diferite modificări ale stilului de viață (dietă, exercițiu fizic, dietă și exercițiu fizic). Intervențiile efective au durat 6 ani. După alți 14 ani, în anul 2006 au fost reevaluați în vederea aprecierii efectelor pe termen lung. Au fost evaluate, în principal, incidența diabetului, incidența bolilor cardiovasculare și a mortalității, respectiv toate cauzele de mortalitate. Comparativ cu grupul de control, cei din grupul care a suferit diverse modificări ale stilului de viață au avut o incidență a diabetului cu 51% mai mică ($HRR=0,49$; 95% $IC=0,33-0,73$) în primii 6 ani și cu 43% în tot intervalul analizat (20 de ani) ($HRR=0,57$; 95% $IC=0,41-0,81$). Incidența anuală medie a diabetului a fost de 7% în grupul pacienților cărora li s-a modificat stilul de viață comparativ cu 11% în grupul de control, incidență cumulativă fiind de 80% în grupul cu modificări și de 93% în grupul martor. Nu au fost identificate diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește incidența bolilor cardiovasculare ($HRR=0,98$; 95% $IC=0,71-1,37$), mortalitatea prin boli cardiovasculare ($HRR=0,83$; 95% $IC=0,48-1,40$), respectiv toate cauzele de mortalitate ($HRR=0,96$; 95% $IC=0,65-1,41$). Autorii afirmă în încheiere că intervențiile mai lungi de 6 ani pot preveni sau întârzia instalarea diabetului până la 14 ani de la instituirea acestor măsuri. Totuși, nu este clar precizat dacă aceste modificări conduc în același timp și la reducerea incidenței bolilor cardiovasculare sau la diminuarea mortalității. (Li G, Zhang P, Wang J et al, The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1783-1789).

F.D. Petrariu

ASPECTE SOCIO-ECONOMICE ACTUALE ÎN EVALUAREA STĂRII DE SĂNĂTATE A POPULAȚIEI DIN ROMÂNIA

Odetta Duma

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
Disciplina de Sănătate Publică și Management Sanitar

NEW SOCIAL AND ECONOMICAL ISSUES IN THE ASSESSMENT OF ROMANIAN POPULATION'S HEALTH STATUS (Abstract): Health status is determined by a combination of biological, environmental (physical and socio-economic), behavioural/lifestyle and medical care factors. The social and economic factors include many influences over which an individual may have limited control, such as economic status or educational level. The most important measures of these factors are represented by: gross domestic product per capita, employment rate, unemployment rate, literacy rate, poverty line, and human development index. From this point of view, the following positive issues have been recorded in Romania: a low unemployment rate (6.1%) compared to European Union countries; a high literacy rate (97.3%), very close to the maximum of 100% reported by all developed countries; and a human development index of 0.805 (rank 60 in the international hierarchy), specific to a country with a high human development. Negative issues have been reported in case of the following indicators: the reported gross domestic product per capita expressed in PPP US\$ was 8480, among the lowest in Europe, specific to a country with a medium income; population living with less than 2 US\$ per day of 13% and living with less than 1 US\$ per day 2.1%; the employment rate was 57.4%, but in female population only 51.3%, whereas in male population it was 63.9%. **Key words:** GROSS DOMESTIC PRODUCT, UNEMPLOYMENT RATE, POVERTY LINE, HUMAN DEVELOPMENT INDEX

Orice intervenție ce vizează starea de sănătate a unei populații, indiferent de amploarea și durata de desfășurare (program de lungă durată sau proiect limitat în timp), pleacă de la o analiză detaliată, bazată pe recunoașterea influenței majore asupra stării de sănătate a unor factori cunoscuți ca determinanți ai stării de sănătate (1).

Primul model conceptual a apărut în urmă cu peste trei decenii în documentul "O nouă perspectivă asupra sănătății canadienilor", cunoscut ca Raportul Lalonde, în care starea de sănătate era considerată a fi influențată de patru mari categorii de factori sau determinanți și anume:

- factorii endogeni sau biologici;

- factorii exogeni, de mediu sau ambienali;

- stilul de viață;
- serviciile de sănătate.

Ulterior Dever a preluat și perfectat acest concept, cunoscut în prezent ca "Modelul epidemiologic al factorilor care determină starea de sănătate" (2,3).

Factorii exogeni sau ambienali sunt prezenți în mediul fizic și socio-economic în care oamenii trăiesc și își desfășoară activitatea. O separare netă între mediul fizic și cel socio-economic este dificil de făcut, datorită interacțiunilor și influențelor reciproce, în care omul are un rol determinant (4).

Numeroase studii atestă faptul că statutul socio-economic al unui individ influențează considerabil speranța de viață, dar și starea sa de sănătate.

Mediul socio-economic constă din instituții sociale (familia, căsătoria, educația, legile, ș.a.), valori culturale, tradiții și obiceiuri precum și instituții economice care produc și distribuie mijloacele necesare traiului (5).

Dintre factorii asociați sărăciei menționăm șomajul, numărul mare de copii într-o familie, analfabetismul sau nivelul scăzut de școlarizare și venitul redus (fig. 1).

În continuare, vom prezenta principalii indicatori sugestivi pentru nivelul actual de dezvoltare socio-economică din România: produsul intern brut (PIB); rata de ocupare a populației în vârstă de muncă;

rata șomajului; rata de alfabetizare; populația care trăiește sub pragul de sărăcie; indicele de dezvoltare umană (IDU).

PRODUSUL INTERN BRUT

Din anul 2000, România a înregistrat o rată anuală de creștere a PIB de 5,8% (6). Cu toate acestea, nivelul PIB per capita calculat după puterea de cumpărare (PPP US \$) este mic față de țările industrializate, inclusiv față de celelalte țări membre UE (fig. 2).

Conform *World Development Report 2007*, România se încadrează în țările cu venit mediu (826-10.065 PPP US\$/capita). Limita superioară a acestui interval este caracteristică țărilor industrializate, recunoscute ca țări bogate, în timp ce limita inferioară corespunde țărilor sărace, cu un PIB < 825 PPP US\$/capita (7,8).

RATA DE OCUPARE A POPULAȚIEI ÎN VÂRSTĂ DE DE MUNCĂ

În conformitate cu Institutul Național de Statistică, rata de ocupare a populației în vârstă de muncă (15-64 ani) în 2006 a fost de 57,4% (63,9% în rândul bărbaților și de numai 51,0% în rândul femeilor). Ni-

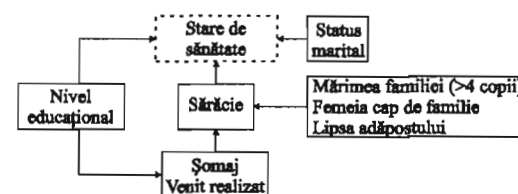


Fig. 1. Factori socio-economici cu influență asupra stării de sănătate

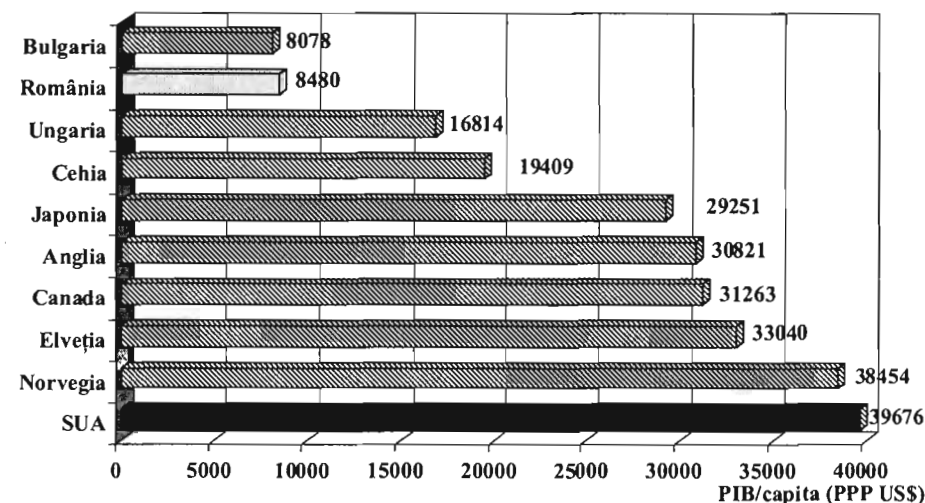


Fig. 2. Produsul intern brut per capita în România comparativ cu alte țări (World Development Report 2007)

velul indicatorului în rândul femeilor rămâne inferior mediei europene, în timp ce pentru tineri, acesta este în declin continuu din 2000 până în prezent (de la 33,1% în 2000 la 24,9% în 2006). Cea mai ridicată valoare a ratei de ocupare a populației în vârstă de muncă s-a înregistrat la absolvenții de învățământ superior (86,5%), pe măsură ce scade nivelul de instruire scăzând și rata de ocupare (9).

Încadrarea în muncă în agricultura de subzistență rămâne crescută în continuare (31,7% în 2004), aduce venituri bănești foarte mici și reprezintă o sursă însemnată de sărăcie (10). Ponderea semnificativă a acestui tip de încadrare în muncă, precum și emigrarea populației active în străinătate pot explica scăderea numărului de muncitori salariați fără o creștere corespunzătoare a ratei șomajului.

RATA ȘOMAJULUI

În România nivelul indicatorului a fost de 6,1% în 2006 (7,3% în rândul bărbaților și 6,0% în rândul femeilor), plasându-se sub media europeană (fig. 3), dar fenomenul este în continuare îngrijorător în rândul tinerilor, fiind de 20,2% în 2005 (6,11,12).

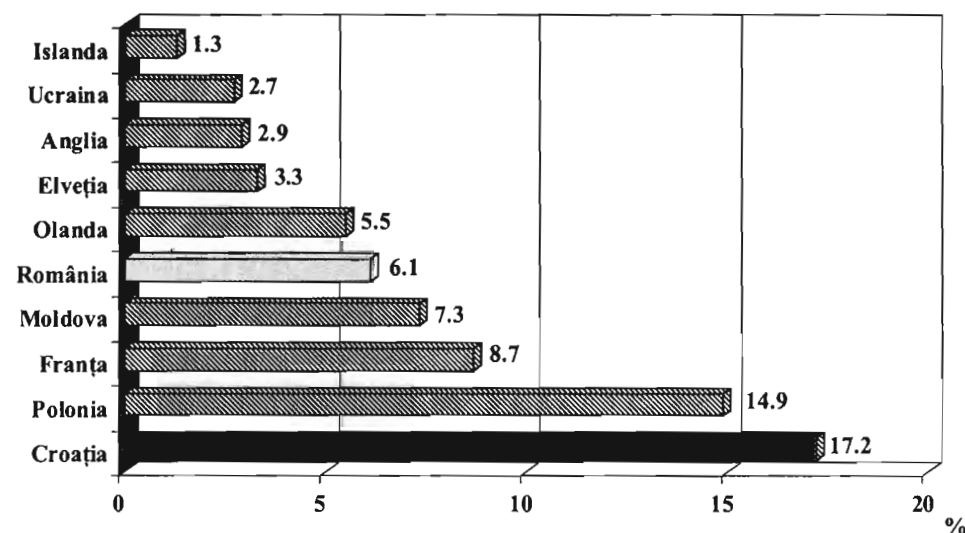


Fig. 3. Rata șomajului în 10 țări europene (The World Factbook 2007)

Cu toate acestea, indicatorul nu reflectă adevărata situație pentru că dintre persoanele inactive care beneficiază de ajutoare sociale, multe sunt apte de muncă dar sunt considerate „inactive” din cauza lipsei alternativelor de angajare.

Din totalul persoanelor inactive, 27% sunt tineri, iar 51,8% pensionari și persoane care beneficiază de ajutoare sociale (6).

RATA DE ALFABETIZARE

Nivelul de instruire al unei populații constituie premisa pentru un trai decent și se cuantifică prin rata de alfabetizare și rata de școlarizare combinată (primară, secundară și terțiară).

Sărăcia și subdezvoltarea culturală sunt fenomene sociale interconectate, în sensul că sărăcia determină subdezvoltarea culturală, iar aceasta, la rândul ei, adâncește sărăcia. Relația dintre ele este complexă, sărăcia neavând întotdeauna drept consecință subdezvoltarea culturală, după cum nici subdezvoltarea culturală nu atrage după sine sărăcia (10,13).

Există indivizi sau chiar comunități întregi care deși trăiesc în condiții de sărăcie, încearcă s-o depășească prin educație, învă-

țătură și informare continuă, după cum sunt indivizi sau comunități cu un nivel de trai ridicat, dar cu minime preocupări și nevoi culturale, valorile fundamentale ale acestora fiind acumularea de bunuri materiale sau bani.

Datele publicate de *Human Development Report 2006* evidențiază o rată de alfabetizare în rândul adulților din România (> 15 ani) de 97,3% (98,4% la sexul masculin și 96,3% la sexul feminin). Aceste valori sunt apropiate de nivelul maxim (100%) înregistrat în țările industrializate (14).

Cu toate acestea, există abandon școlar precoce (20,8% în 2005), fiind la un nivel foarte ridicat. Situația este îngrijorătoare pentru copiii romi (17,3% dintre copiii cu vârste între 7 și 16 ani nu beneficiază de educație formală și, de altfel, mai mult de o treime din populația romă (38,6%) este analfabetă funcțional (6).

POPULAȚIA CARE TRĂIEȘTE SUB PRAGUL DE SĂRĂCIE

În orice societate există oameni bogați, dar și săraci. Sărăcia ca fenomen social are o mai mare amploare în țările cu o economie în tranziție, în care procesul de reformă are dimensiuni economice dar și sociale.

Sărăcia se evaluează în relație cu pragul de sărăcie, adică suma minimă de bani pentru a procura hrana minimă necesară unui aport alimentar echilibrat și a cumpăra și alte produse sau servicii esențiale unui trai decent (9,15).

Studii realizate de Banca Mondială arată că la ora actuală pragul de sărăcie severă sau absolută în lume este evaluat la 1 dolar SUA pentru un individ pe zi, ajustat după puterea de cumpărare specifică fiecărei țări (PPP US\$), iar pragul de sărăcie relativă este 2 PPP US\$. Pe lângă această abordare internațională a sărăciei în termeni absoluți, mai avem și o abordare relativă, națională, care diferă de la o țară la alta (14,16).

În țara noastră 13% din populație tră-

iește cu mai puțin de 2 dolari pe zi, deci sub pragul de sărăcie relativă, și respectiv 2,1% trăiește cu mai puțin de 1 dolar pe zi - pragul de sărăcie absolută (17).

Pragul de subzistență calculat de Institutul de Cercetare a Calității Vieții prin metoda normativă era de 1,9 US\$/ persoană/ zi în urban și 1,75 US\$/ persoană/ zi în rural, pentru o persoană aparținând unei familii formate din patru membri (9). Așadar, în condițiile socio-economice actuale ale României, o persoană dintr-o familie cu patru membri din mediul urban ar fi avut nevoie de 1,9 US\$/zi și nu doar de 1 US\$/ persoană/zi pentru a supraviețui la nivelul de subzistență (sărăcie severă).

Dintre categoriile cele mai afectate de starea de sărăcie putem menționa populația rurală (70% din săraci sunt în zonele rurale), romii (de trei ori mai săraci decât media), femeile în vârstă, familiile monoparentale, familiile cu trei sau mai mulți copii, precum și șomerii de lungă durată (6,10). Copiii și tinerii pot fi identificați ca fiind viitoarea generație de săraci.

Numărul copiilor care trăiesc în familii în care nici unul din membrii nu are o slujbă s-a diminuat (de la 11,1% în 2004 la 10% în 2006). Aceeași tendință a fost observată și pentru cei cu vârsta între 18 și 59 de ani (6).

INDICELE DE DEZVOLTARE UMANĂ

Programul Națiunilor Unite pentru Dezvoltare (PNUD), a elaborat un indice al dezvoltării umane (IDU), care permite monitorizarea gradului de dezvoltare umană și clasifică astfel țările după rangul ocupat (7). Acest indice se calculează în funcție de trei aspecte cuantificabile ale dezvoltării umane:

- longevitatea măsurată prin speranța de viață la naștere;
- nivelul educației - măsurat prin rata de alfabetizare a populației și rata de școlarizare combinată - școala primară, secundară și liceu;

TABELUL I
Indicele de dezvoltare umană (IDU) în
România comparativ cu alte țări
(Human Development Report 2006)

Rang	Țara	IDU
1	Norvegia	0,965
5	Suedia	0,951
6	Canada	0,950
7	Japonia	0,949
8	SUA	0,948
9	Elveția	0,947
16	Franța	0,942
18	Marea Britanie	0,940
24	Grecia	0,921
30	Cehia	0,885
35	Ungaria	0,869
37	Polonia	0,862
54	Bulgaria	0,816
60	România	0,805

dară și terțiară;

- nivelul de trai - măsurat prin PIB pe cap de locuitor în PPP US\$.

Pe primul loc în ierarhia internațională (177 țări în total) se situează Norvegia, urmată de 62 de țări cu dezvoltare umană înaltă (IDU > 0,800) și apoi de restul țărilor (14). România intră în această primă categorie, cu un IDU de 0,805, ocupând rangul 60 din 63 țări (tab. I), în care sunt incluse toate celelalte țări din Europa, America de Nord, dar și țări din Asia și America de Sud.

În funcție de nivelul IDU, țările se clasifică în trei mari categorii:

- țări cu dezvoltare umană înaltă (IDU > 0,800);
- țări cu dezvoltare umană medie (IDU 0,500-0,799);
- țări cu dezvoltare umană scăzută

(IDU < 0,800).

Pentru țara noastră, din anul 1990 și până în prezent, IDU a crescut de la 0,775 la 0,805, evoluția fiind clar favorabilă (7,18). Ținând cont de cele trei componente ale IDU, creșterea s-a datorat în principal speranței de viață la naștere și ratei de alfabetizare, și doar în mică măsură produsului intern brut.

CONCLUZII

Prin analiza celor șase indicatori socio-economici s-a încercat o evaluare a poziției României comparativ cu alte țări. S-au evidențiat atât aspecte pozitive, cât și aspecte negative.

Din prima categorie menționăm următoarele:

- o rată scăzută a șomajului de 6,1% comparativ cu cea înregistrată în celelalte țări europene (7,3% în rândul bărbaților și 6,0% în rândul femeilor);

- o rată de alfabetizare în populația adultă (> 15 ani) de 97,3%, apropiată de nivelul maxim specific țărilor industrializate (98,4% la sexul masculin și 96,3% la sexul feminin);

- un indice al dezvoltării umane de 0,805 care ne plasează în rândul țărilor cu un grad ridicat de dezvoltare umană.

Aceste aspecte sunt însă contrabalansate prin faptul că:

- populația care trăiește cu mai puțin de 2 dolari pe zi, deci sub pragul de sărăcie relativă, a fost de 13% și respectiv, populația care trăiește cu mai puțin de 1 dolar pe zi (pragul de sărăcie absolută) a fost de 2,1%; pragul de subzistență calculat a fost de 1,9 US \$/ persoană/ zi în urban și 1,75 US \$/ persoană/ zi în rural, pentru o persoană aparținând unei familii formate din patru membri;

- chiar dacă indicatorii de creștere a produsului intern brut au fost încurajatori, nivelul per capita exprimat după puterea de cumpărare (8480 PPP US \$) a fost unul

dintre cele mai scăzute din Europa, fapt ce ne plasează în categoria țărilor cu un venit mediu, și nu a celor cu un venit ridicat;

- rata totală de ocupare a populației în vârstă de muncă (15-64 ani) în 2006 a fost de 57,4% (63,9% în rândul bărbaților și numai de 51,0% în rândul femeilor).

BIBLIOGRAFIE

1. Vlădescu Cr, Enăchescu D (editor). *Sănătate publică și management sanitar*. București: Centrul de politici și servicii de sănătate, 2002.
2. Dever A. *Epidemiology in Health Services Management*. An Aspen Publication, 1984.
3. Enăchescu D, Marcu MG. *Sănătate publică și management sanitar*. București: Ed. All Educational SA, 1997.
4. Gavăt V, Petrariu F, Gavăt C, Azoică D. *Factorii de risc din mediu și sănătatea*. Iași: Ed. Edit Dan, 2001.
5. Tulchinsky TH, Varavikova EA. *Noua sănătate publică - introducere în secolul XXI*. Chișinău: Ed. Ulysse, 2003.
6. *** *Anuarul statistic al României*. INS, 2006.
7. *** *World Development Report 2007- Development and the Next Generation*. World Bank, 2007 (<http://www-wds.worldbank.org/external/default> accesat la 1 mai 2007).
8. *** *The World Health Report 2006 - Working Together for Health*. Geneva: WHO; 2006 (http://www.who.int/whr/2006/whr06_en.pdf accesat la 10 mai 2007).
9. Mihăilescu A. *Minimul de trai și costurile social. Concepte operaționale în analiza calității vieții*. București: Editura A'92, 2004, 118-122.
10. Szelenyi I, Ladanyi I. *Sărăcia din societățile în tranziție*. București: Ed Ziua, 2002.
11. *** http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_by_unemployment_rate, accesat la 10 mai 2007.
12. *** *The World Factbook 2007*, http://en.wikipedia.org/wiki/The_World_Factbook, accesat la 10 mai 2007.
13. Spinaci S, Currat L, Shetty P, Crowell V, Kehler J. *Tough Choices: Investing in Health Development. Experiences from National Follow-Up to the Commission on Macroeconomics and Health*. Geneva: WHO, 2006.
14. *** *Human Development Report 2006*. UNDP (<http://hdr.undp.org/hdr2006/> accesat la 1 mai 2007).
15. Gwatkin DR. Health inequalities and the health of the poor. *Bull WHO* 2000; 78: 3-18.
16. Wagner P, Chircă C, Zamfir C, Molnar M, Pârciog S. *Metode și tehnici de măsurare a sărăciei*. PNUD, PPCS, 1998.
17. *** *2006 World Population Data Sheet*. Population Reference Bureau, Washington 2006 (<http://www.prb.org/pdf06/06WorldDataSheet.pdf> accesat la 3 mai 2007).
18. *** *World Health Statistics 2007*. Geneva: WHO, 2007 (<http://www.who.int/whosis/whostat2007.pdf> accesat la 2 mai 2007).

FINANȚAREA VALORILOR EXTREME MARI ȘI PLATA PE CAZ REZOLVAT ÎN CONTEXTUL PLĂȚILOR EFECTUATE CĂTRE SPITALE

Camelia Bogdănici^{1,2}, I. Bârliba²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Disciplina de Oftalmologie

2 Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Spiridon" Iași

THE COSTS OF EXTREME VALUES AND CASE RESOLVED IN A PUBLIC HOSPITAL FROM IAȘI, ROMANIA (Abstracts): For calculating the estimated costs for health care services in public hospitals from Romania case mixed index and mean of hospital duration are used especially. Medical insurance give for medical practice a fixed allowance based on a historical cost. For hospitals with severe cases there is necessary to introduce the term "extreme values, or cases" for improving the the cost for intensive care units, for complicated cases.
Key words: EXTREME VALUES, HEALTH COSTS, PUBLIC HOSPITAL

Finanțarea actului medical dintr-un spital, la nivelul real al costurilor bine determinate, constituie un element esențial al funcționării corecte, eficiente și eficace a unității sanitare.

Există situații, în spitalele mari, cum este și cazul Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon” Iași unde se înregistrează valori extreme mari, mult peste tariful pe caz decontat de Casa Județeană de Asigurări de Sănătate.

Practica obișnuită face distincție între valorile extreme mari ale „duratei mare de spitalizare” și cele ale „costului ridicat” dar ambele sunt destinate să servească aceluiași scop, anume estimarea corectă și reală a costului.

În multe țări se folosesc modele de plată a valorilor extreme mari. Unul dintre aceste modele este numit „stop-pierdere” și este destinat compensării tuturor spitalelor în mod corect, indiferent de case mix-ul lor (1,2). În esență, plățile valorilor extreme mari sunt efectuate pentru fiecare zi în plus față de un număr specificat de zile mai mare

decât durata medie de spitalizare pentru DRG.

În acest context, valoarea extremă reprezintă un episod de îngrijiri acordate unui pacient cu costuri care sunt diferite în mod semnificativ de media pentru clasa de plăți de care aparține.

TERMENI CHEIE ȘI DEFINIȚIILE LOR

În literatura de specialitate există un set de termeni și definiții aferente „valorilor extreme mari”.

- *Episod cu valoare extremă (caz excepțional)* = un episod cu costuri care sunt suficient de diferite de medie pentru clasa de care aparține și astfel întrunește criteriile valorii extreme.

- *Episod fără valori extreme (valoare normală)* = un episod cu costuri care sunt aproape de media pentru clasa de care aparține și astfel nu întrunește criteriile valorii extreme.

- *Episod cu valoare extremă mare* = episod definit a avea valoare extremă deoa-

rece el implică folosirea resurselor care sunt mult deasupra mediei pentru clasa de care aparține.

- *Episod cu valoare extremă și cost ridicat (valoare extremă a costului)* = un episod definit ca având valoare extremă mare prin folosirea unei măsuri directe a costului îngrijirilor.

- *Episod cu valoare extremă și durata lungă de spitalizare (valoarea extremă a duratei)* = un episod definit a avea o valoare extremă mare prin folosirea duratei de spitalizare ca un indicator al costului.

- *Pragul valorii extreme mari* = limita asupra costurilor (sau a unui indicator de costuri) dincolo de care episodul capătă o valoare extremă mare.

- *Formula de plată a valorii extreme* = setul de reguli după care un episod este judecat a avea o valoare extremă sau nu. Acest termen include (dar nu se restrânge la) pragul valorii extreme (1).

- *Tariful valorii extreme* = plata care este efectuată pentru o valoare extremă.

De specificat faptul că termenul de „valoare extremă mare” cuprinde atât valorile extreme ale costurilor ridicate cât și durata prelungită de spitalizare.

Pentru a demonstra utilitatea diferitelor definiții, în figura 1 utilizăm durata de spitalizare ca un indicator al costului. Se observă că s-a folosit pragul scăzut al duratei de spitalizare - 4 zile, iar pragul ridicat la 16 zile. Căsuțele reprezintă episoade individuale. Astfel, pacientul A a stat mai puțin de 4 zile și are de aceea o valoare extremă cu durata de spitalizare scăzută. Pacientul B a stat mai mult de 4 zile dar mai puțin de 16 zile, și de aceea nu are valoare extremă (ci o valoare normală). În sfârșit, pacientul C are valoare extremă cu durată prelungită de spitalizare deoarece a stat mai mult de 16 zile.

Regula care trebuie aplicată este că atunci când un caz depășește pragul trebuie aplicate forme speciale de plată. Pe scurt, episoadele pot fi definite ca *valori extreme mari* deoarece au costuri neobișnuit de ridicate.

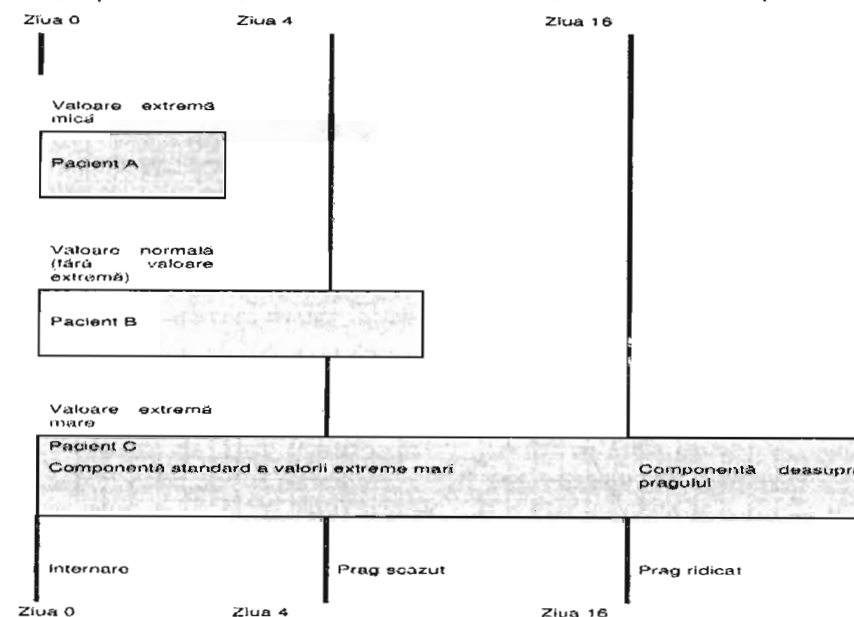


Fig. 1. Episoade cu valoare extremă cu durata scăzută de spitalizare, fără valoare extremă și valoare extremă cu durata lungă de spitalizare (după Instrumente pentru modernizarea sectorului spitalicesc din România - Proiect finanțat de Uniunea Europeană - 2007)

SCOPUL GENERAL AL PLĂȚILOR PENTRU VALORILE EXTREME MARI

Așa cum s-a menționat anterior în contextul plăților, întotdeauna vor exista variații iar spitalele (în special cele cu înaltă performanță a actului medical, și costuri pe măsură) trebuie să se aștepte ca unii pacienți să coste mai mult decât tariful, pentru a putea fi tratați. Firesc ar fi ca episoadele cu costuri extreme mari să fie contrabalansate de altele care costă mai puțin. În practică însă depinde foarte mult de eficiența clasificării episodului. Nici una din clasificările folosite pentru plata episoadelor acute ale pacienților internați nu este complet satisfăcătoare (2,3). Clasificarea australiană a DRG-urilor este oarecum eficientă, dar nu exclude erori de clasificare. Episoadele de îngrijiri acordate pacienților sunt atât de variate încât nici o clasificare nu va fi complet satisfăcătoare.

De aceea, în cele mai multe sisteme de plată pe caz rezolvat din lume, se folosesc reguli cu ajutorul cărora sunt identificați pacienții cu costuri neobișnuit de mari, denumiți *valori extreme mari*, și sunt efectuate plăți adiționale.

CE MODEL AR TREBUI FOLOSIT ÎN ROMÂNIA PENTRU PLATA VALORILOR EXTREME MARI?

La această dată România nu folosește plățile valorilor extreme mari. Există însă multe argumente pentru folosirea acestei plăți: ar domoli în primul rând temerile rezonabile ale spitalelor în privința plății pe caz.

Se pune întrebarea ce obiective pot fi realizate în ce privește plățile valorilor extreme mari? Răspunsul este de a aduce o creștere a calității îngrijirilor prin promovarea unui scop clar: *redistribuirea plăților astfel încât sume mai mari să fie efectuate pentru pacienții care sunt neobișnuit de costisitori într-o anumită clasă de plată,*

iar plățile mai mici corepunzătoare să fie efectuate pentru acei pacienți cu costuri mai apropiate de medie. În acest fel va exista o protecție față de pierderile mari, și în consecință o echitate mai mare a riscului. Comisia Europeană de Evaluare a Plății Prospective recomandă în 1995: „*Un cost al unui tratament poate varia mult de la caz la caz în orice DRG. Chiar și spitalele eficiente au cazuri care reprezintă mari pierderi financiare. Plățile valorilor extreme mari sunt destinate să reducă riscul financiar și să elimine stimulentele incorecte pentru a evita tratarea pacienților cu pierderi mari*”.

Sunt două considerații cruciale: mai întâi ar trebui să se folosească cea mai bună estimare cu puțință a costului actual; apoi pragul ar trebui să fie stabilit într-un asemenea mod încât pierderile să fie reduse corect. Formula optimă ar fi cea în care pierderile să fie estimate cât mai precis cu puțință iar plățile suplimentare să fie efectuate pentru a reduce pierderile la același nivel (3).

Recomandarea ar fi ca plățile valorilor extreme să fie aplicate tuturor episoadelor pacienților internați cu afecțiuni acute, așa cum este ilustrat și în figura 2.

Pasul 1 - plățile valorilor extreme să fie aplicate tuturor episoadelor pacienților internați cu afecțiuni acute.

Pasul 2 - se determină bugetul total pentru valorile extreme mari, care sunt de regulă de la 5% la 10% din totalul plăților pentru pacienții acuti internați.

Pasul 3 - deciderea pragului pentru valorile extreme mari - recomandat șirul de la 5 la 8 zile mai sus de DMS (durata medie de spitalizare).

Pasul 4 - estimarea numărului de zile deasupra pragului după care DRG-ul are loc însumarea zilelor în exces pentru fiecare medie a duratei de spitalizare, plus pragul pierderii fixe.

Pasul 5 - se stabilește tariful valorilor

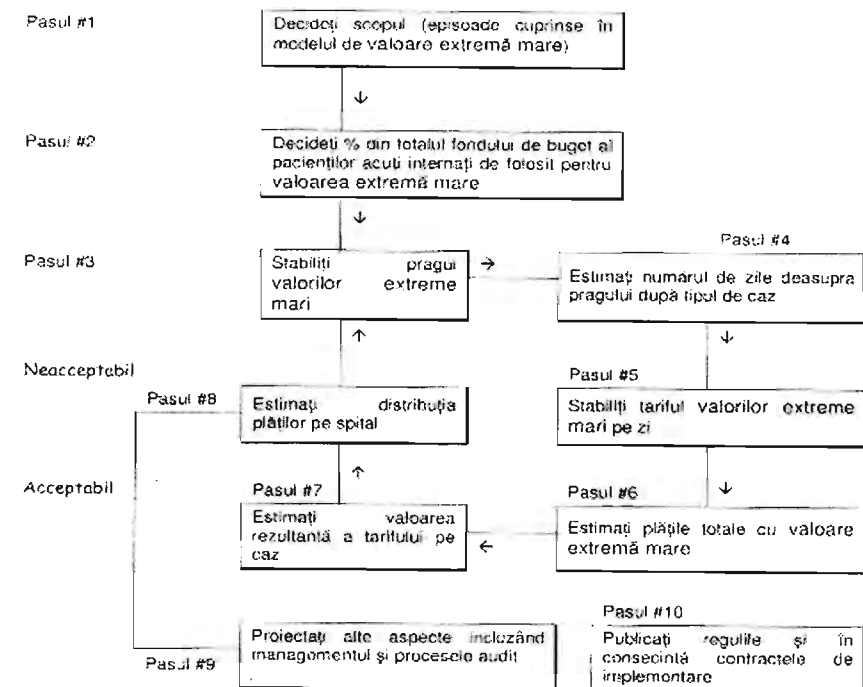


Fig. 2. Stabilirea pragului de valoare extremă (după *Instrumente pentru modernizarea sectorului spitalicesc din România-Proiect finanțat de Uniunea Europeană - 2007*)

extreme mari pe zi.

Pasul 6 - estimarea plăților totale ale valorilor extreme, reprezentat de numărul de zile cu valoare extremă (pasul 4 multiplicat cu tarifele pe zi - pasul 5).

Pasul 7 - estimarea tarifului pe caz cu valoare normală - bugetul total este redus cu suma calculată la pasul 6.

Pasul 8 - estimarea distribuției plăților valorilor extreme mari pe spital - numărul zilelor deasupra pragului după DRG.

Pasul 9 - proiectarea detaliilor implementării unor procese de monitorizare și audit.

Toți acești pași trebuie negociați și implementați cu principalul finanțator - CNAS.

VALORILE EXTREME MARI ÎN CADRUL SPITALULUI CLINIC JUDEȚEAN DE URGENȚĂ „SF. SPIRIDON” IAȘI

Mai multe rapoarte de audit intern medical solicitate de managerul spitalului au

scos în evidență prezența unui număr semnificativ de cazuri cu valori extreme mari, care au două componente evidente:

- Costuri ridicate de spitalizare (medicamente, materiale sanitare) generate de severitatea diagnosticelor, cu monitorizare în secția ATI, corespunzător și datelor din literatură (4,5,6);

- Durate mari de spitalizare (70 - 106 zile) datorate evoluției nefavorabile a pacienților post-operator cu apariția de complicații ulterioare

Exemple de diagnostice la internare, diagnostice secundare și comorbidități: aderențe intestinale cu obstrucție; fistula intestinului cu obstrucție și abces rectal; ulcer gastric acut cu hemoragie, bronhopneumonie și insuficiență renală cronică.

O a doua categorie de pacienți cu valori extreme mari este cea din Clinica de diabet zaharat și boli de nutriție, cu complicații chirurgicale ale bolii de bază necesitând

transfer în secțiile chirurgicale și apoi retransfer în clinica de diabet pentru monitorizarea afecțiunii de bază. Exemplu: diagnostic principal diabet zaharat tip I cu angiopatie diabetică, cu gangrenă; diagnostice secundare: boală renală stadiu final, hepatită virală tip C, anemie.

O a treia categorie de pacienți cu durată mare de spitalizare și costuri foarte mari o reprezintă cei cu afecțiuni hematologice severe (7). Toate aceste cazuri, inclusiv pacienții cu afecțiuni cardiace severe, au necesitat perioade mari de spitalizare, aplicarea unor scheme terapeutice complexe, foarte costisitoare.

O analiză obiectivă a acestor cazuri duce la concluzia că ele reprezintă aproximativ 15% din totalul internărilor și au drept cauze:

a. preluarea a peste 25% din cazuistica gravă din județele vecine (Neamț, Suceava, Botoșani, Vaslui)

b. inexistența terapiei intensive în spitalele învecinate (Spital de Boli infecțioase și Spital de Pneumoftiziologie) ceea ce face ca spitalul "Sf. Spiridon" să primească

aceste cazuri grave cu costuri și durată de spitalizare foarte mari.

Peste această situație, se suprapune un tarif pe caz de 1380 lei, total insuficient, nerealist și care nu reflectă costurile reale ale spitalului, toate în condițiile unui indice de complexitate al cazurilor (ICM) de peste 1,25. Atragem atenția asupra necesității mării în regim de urgență a acestui tarif, pentru a nu pune în pericol echilibrul financiar al spitalului, și fără a exagera cu nimic, chiar funcționarea spitalului. Costurile reale indică un tarif pe caz de 2200 lei departe de tariful actual care este rezultatul unui istoric fără fundament medical.

CONCLUZIE

Apreciem că este absolut necesar și urgent luarea în calcul a valorilor extreme mari, dovedite în cazul spitalului "Sf. Spiridon", și finanțarea acestora la adevăratul lor cost. Sugerăm, de asemenea, a se lua în calcul inclusiv bugetarea separată a cazurilor din ATI, cu componente medicale și financiare ce au o pondere însemnată asupra cheltuielilor spitalului.

BIBLIOGRAFIE

1. McKay NL, Lemak CH, Lovett A. Variations in hospital administrative costs. *J Health Manag* 2008; 53 (3): 153-166.
2. Christianson JB, Parente ST, Feldman R. Consumer experiences in a consumer-driven health plan. *Health Serv Res* 2004; 39: 1123-1140.
3. Becker C. Nowhere to run or hide. Current economic downturn may exacerbate hospitals weakness with buildings, technology costs, reimbursements. *Mod Health* 2008; 38 (16): 6-7.
4. Martin J, Neurohr C, Bauer M, Schleppers A. Cost of intensive care in a German hospital: cost-unit based on InEK matrix. *Anaesthesist* 2008; 57 (5): 505-512.
5. Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski I. The cost of septic syndromes in the intensive care and influence of hospital-acquired sepsis. *Intensive Care Med* 2003; 29 (9): 1464-1471.
6. Moerer O, Plock E, Mgor U et al. A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. *Crit Care* 2007; 11 (3): R69.
7. Spaepen E, Demarteau N, Van Belle S, Annemans L. Health economic evaluation of treating anemia in cancer patients receiving chemotherapy: a study in Belgian hospitals. *Oncologist* 2008; 13 (5): 596-607.

EVALUAREA EPIDEMIOLOGICĂ A EMERGENȚEI MORBIDITĂȚII ȘI FOCALITĂȚII NATURALE CU VIRUSUL TBE-CEE ÎN TRANSILVANIA

G.B. Molnár¹, Tatiana Persecă¹, Alina Feder¹, Dorina Păcuraru²,
Ella Marialaki³, Aurelia Cojan³

1 Institutul de Sănătate Publică "Prof. Dr. Iuliu Moldovan" Cluj

2 Autoritatea de Sănătate Publică Sibiu

3 Autoritatea de Sănătate Publică Mureș

EPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT OF MORBIDITY AND NATURAL FOCI OF TBE-CEE VIRUS INFECTION IN TRANSYLVANIA (Abstract): In Romania, anthroponoses, and in this nosological context, human viral neuroinfections with incidental transmission by active vectors with natural foci, may be considered infectious diseases with endemic emergence. Since 1996, the form of manifestation of the epidemiological process by viral meningitis and meningoencephalitis, the etiological structure of morbidity and the problem of natural foci have required the implementation of an effective epidemiological survey strategy. This paper includes the results of an epidemiological survey and the general population seroepidemiological evaluation of acute and historic infections, identified as arboviral TBE-CEE neuroinfections. **Material and method:** In the interval 1999-2006, the following aspects were studied: an endemic episode of 37 cases of TBE-CEE neurovirus infection in a rural population. The epidemiological inquiry was conclusive for the transmission of infection by goat milk from highly tick infested animals, in a habitat with identified natural sylvatic and peridomestic foci; an endemic-epidemic state with 17 cases of TBE-CEE neurovirus infection, occurring within a short time interval, in a rural community. Recent history revealed tick infestation from a common natural area; the size and dynamics of territorial changes in natural foci by comparing the prevalence of historic TBE-CEE infections in 41 subjects at known occupational risk, 95 subjects from the domestic habitat of former patients with TBE-CEE neuroinfection, and 172 subjects from areas adjacent to natural foci. **Results:** Specific serology was positive in 41.5%, 11.6%, and 5.8% of the investigated subjects ($\chi^2 = 38.98$); the prevalence of historic TBE-CEE infection in the general population was estimated at 0.6% (0.3-1.1%, CI=95%) by the seroepidemiological investigation of a representative sample of the Transylvanian population (1669 subjects); the TBE-CEE etiology of acute viral meningitis/meningoencephalitis in the interval 2001-2006 (862 cases in the area) with a prevalence of 14.1% (10.9-17.8%, CI=95%) of the cases, evaluated based on the etiological investigation of representative samples from 2 counties and on request from the territory (in total 397 investigated cases). Seroepidemiological tests validated by external quality control were performed using the ELISA technique, with standardized immune reagents (IgM and/or IgG specific). **Conclusion:** Based on the epidemiological survey performed, it may be concluded that the specific infection sources and the morbidity of human TBE-CEE virus neuroinfections have an endemic emergent course and natural foci are in full territorial expansion. **Key words:** TBE-CEE, NATURAL FOCI, SEROEPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT

Schimbările climatice, sociale și de mediu din a doua jumătate a secolului XX au condus la emergența/reemergența la nivel

mondial a unor boli infecțioase, inclusiv a celor cu transmitere prin vectori activi. În acest context infecțiile cu virusurile din

genul *Flavivirus* (arbovirus grup B), cu o răspândire largă în întreaga lume, dobândesc o importanță din ce în ce mai mare în patologia medicală umană. Cele peste 70 de virusuri distincte în cadrul genului au fost încadrate în 8 grupe pe baza diferențelor/similitudinilor antigenice, respectiv în 3 grupe în funcție de vectorul (țânțar, căpușe și vector necunoscut) transmitător al infecției (1). Neuroinfecția invazivă cu subgrupul TBE al flavivirusurilor transmisă de căpușe (Tick-Born Encephalitis), în funcție de specia/prototipul viral, arealul geografic de răspândire (Eurasia și America de Nord) și forma de manifestare clinică (encefalită, meningoencefalită, meningoencefalomielită) este menționată în literatura de specialitate sub diferite denumiri taxonomice. Pentru populația țărilor Europei centrale și de est, inclusiv România, prototipul viral TBE-CEE (encefalita de căpușe centro-est-europeană sau TBE-FSME) reprezintă principala problemă de sănătate publică.

În România, primele cercetări privind arbovirusurile sunt comunicate în 1957, iar informațiile legate de morbiditatea specifică sunt publicate la sfârșitul anilor 1960 (2).

Determinantul principal în procesul epidemiologic generat de infecția cu virusul TBE este focalitatea naturală, în care sursa de infecție pentru vectorul transmitător cuprinde o diversitate mare de specii vertebrate, iar gazda de supraviețuire, vectorul biologic, este reprezentat de căpușe (în Europa, în primul rând *Ixodes ricinus* și *Ixodes persulcatus*). Deși focalitatea naturală este silvatică (rozătoare, insectivore, ierbivore, carnivore etc.), cercetări recente atestă importanța epidemiologică și a unor ade-vărate focalități peridomestice (ovine, caprine, cabaline). Omul, contractând accidental infecția în timpul pătrunderii sale în arealul focalității naturale și parazitat de către căpușa infectată, este gazda finală în procesul epidemiologic, transmiterea infecției la noi gazde sau interuman fiind neiden-

tificată sau neobișnuită (3).

Creștere îngrijorătoare a morbidității prin neuroinfecții acute cu etiologie TBE-CEE (4,8) într-o serie de țări din Europa (Austria, Cehia, Ungaria, Germania, țările Baltice etc.), nerecunoașterea și nediagnosticarea etiologică a patologiei neurovirale specifice (5), în condițiile actuale când posibilitățile de prevenire eficientă a infecției sunt asigurate prin imunoprofilaxie specifică (6), aplicarea standardelor de îngrijire post expunere și de supraveghere comunitară (4,8), au impus necesitatea elaborării unui Plan de Acțiune unic (ISWG-TBE 2006) recomandat pentru toate țările din Europa (7,8).

În România, manifestarea epidemică a infecției cu West Nil (1996) și epidemia de meningită virală cu ECHO virus (1999), în condițiile de fond ale incidenței medii endemo-sporadice multianual stabilă a meningitelor virale (3,10/0000), în majoritatea lor cu etiologie neelucidată/neinvestigată, au impus organizarea și implementarea unor acțiuni de supraveghere epidemiologică tematică la nivel populațional (de exemplu, pentru WN). În acest context, din anul 1999 colectivul de epidemiologie din ISP Cluj a inițiat un program regional de supraveghere, incluzând și diagnosticul etiologic al meningitelor virale compatibile cu suspiciunea unei meningite/meningoencefalite TBE-CEE.

MATERIAL ȘI METODE

În România, în perioada 1997-2006, numărul mediu al cazurilor de meningită acută virală clinic manifestă și raportată a fost de 670/an. Ponderele grupelor de vârstă din perioada menționată a fost de 1,6-2,4% la vârsta sub un an, 46,1-52,3% la 1-14 ani, 43,3-49,0% între 15-64 ani și 1,4-2,2% la vârstele de 65 ani și peste. La populația din Transilvania (12 județe cu o populație de 5,2 milioane locuitori) incidența medie a morbidității a fost semnificativ mai scă-

zută (133 cazuri în medie anuală = 2,50/0000) fără diferențe semnificative pe grupe de vârstă față de media națională. Două județe (S și M), cuprinse în sistemul de supraveghere santinelă pentru infecția West Nil (1 milion locuitori) au înregistrat în mod consecvent o morbiditate mai crescută față de restul teritoriilor (incidență medie ponderată de 6,30/0000) motiv pentru care, investigarea etiologică a cazurilor de meningită virală a fost organizată la acest nivel comunitar.

REZULTATE

În anul 1999, într-o comunitate rurală (SB) din județul S, în luna mai, au fost raportate 46 cazuri de meningite/meningoencefalite virale apărute într-un interval de timp scurt (sub 10 zile). Cazurile în 68,3% au fost etichetate ca meningite seroase forme medii și ușoare, respectiv în 31,7% a cazurilor ca meningoencefalite forme medii. Cu excepția unui deces la grupa de

vârstă 5-9 ani, evoluția clinică a fost favorabilă. În 80,4% din cazuri (37 din 46; 67,12-90,01% CI=95%) etiologia a fost identificată pe baza diagnosticului serologic ELISA (IgM și IgG în dinamică, imuno-reactivi Virotech) ca meningită/ meningoencefalită TBE-CEE. (rezultatele de laborator au fost validate de Institutul Cantacuzino București prin testare HAI-HYPR). Ancheta epidemiologică concluzivă a demonstrat fără echivoc, că toate persoanele cu manifestări clinice de meningite/meningoencefalite au consumat lapte de capră și caș proaspăt din lapte de capră provenite de la un unic furnizor de produse, dintr-o gospodărie cu caprine și ovine intens parazitată cu căpușe, fapt confirmat inclusiv de examenul epizootologic. Rata de atac al infecției clinic manifeste a fost de 52,9% (46 din 87 de consumatori).

În anul 2001, lunile mai-iunie, dintr-o comunitate semirurală (SE) din județul S, la numai 20 km distanță față de focarul

TABELUL I
Focare epidemice de neuroinfecție virală acută TBE-CEE

Gr. vârstă (ani)	Cazuri neuroinfecție virală acută	Neuroinfecție acută TBE	TBE (%) din neuroinfecții	Cazuri neuroinfecție virală acută	Neuroinfecție acută TBE	TBE (%) din neuroinfecții
	focarul SB			focarul SE		
<1	0	0	0,0	0	0	0,0
1-4	1	1	2,2	0	0	0,0
5-9	11	9	19,6	2	1	4,8
10-14	8	6	13,0	3	3	14,3
15-19	3	1	2,2	2	2	9,5
20-29	13	11	23,9	2	2	9,5
30-39	3	2	4,3	8	7	33,3
40-49	2	2	4,3	2	1	4,8
50-59	4	4	8,7	1	1	4,8
60-69	1	1	2,2	0	0	0,0
? 70	0	0	0,0	1	0	0,0
Total	46	37	80,4	21	17	81,0
CI=95%			(67,12 - 90,01)	(60,20 - 93,64)		
$\chi^2 = 0,18$			$p = 0,7769$	CI = 95%		

anterior (SB), sunt internate și diagnosticate clinic în spitalul teritorial 21 cazuri de meningite seroase. Anamneza bolnavilor a scos în evidență în 90,5% din cazuri (19 din 21) mușcătura de căpușe recentă, într-un areal natural și domestic cu densitate crescută de *Ixodes* (evaluare entomologică furnizată de serviciile sanitar-veterinare). Din 21 cazuri clinic manifeste la 17 bolnavi (82,0%) serologia ELISA specifică pentru faza acută de boală (IgM) a fost pozitivă (60,20-93,64% CI=95%) pentru anticorpii anti-TBE-CEE (imunoreactivi Viro-Immun și Virotech) (tab. I).

Cu începere din anul 2001, în vederea evaluării intensității riscului pentru infecția cu Flavivirus TBE-CEE au fost organizate și implementate două studii epidemiologice:

- evaluarea seroepidemiologică a infecției anamnestică cu virusul TBE-CEE la populație, comparativ cu loturi de persoane expuse la risc infecțios diferit;

- evaluarea ponderii etiologiei TBE-CEE la cazurile de meningită /meningo-encefalită acută virală.

Evaluarea infecției anamnestică a cuprins un eșantion reprezentativ (cantitativ și structural) pentru populația din 11 județe (1669 subiecți) comparativ cu 172 subiecți investigați (județele S și M), din zone limitrofe cu focalitatea naturală constatată prin morbiditatea specifică din anii anteriori (SB și SE), 95 persoane din comunitatea focalurilor SB și SE și 41 subiecți cu expunere prin risc profesional recunoscut (oieri și pădurari). Rezultatele investigației serologice pentru anticorpii anamnastici (IgG) au relevat o prevalență importantă pentru antecedentele infecțioase specifice ale populației (0,6%) și ponderi semnificativ diferite în cele patru eșantioane de populație comparate (tab. II).

Evaluarea structurii etiologice a morbidității prin meningite acute virale înregist-

TABELUL II

Seroepidemiologia infecției anamnestică TBE la populație și grupe de risc

Gr. vârstă (ani)	Nr. investigați	TBE IgG poz. (%)	OR= (1± x)	Nr. investigați	TBE IgG poz. (%)	OR= (1± x)	Nr. investigați	TBE IgG poz. (%)	OR= (1± x)	Nr. investigați	TBE IgG poz. (%)	OR= (1± x)
a.	b.	c.	d.	e.								
< 1	93	0,0	0,0	5	0,0	0,0	0			0		
1-4	154	0,6	1,1	19	5,3	9,2	0			0		
5-9	184	0,5	0,9	15	6,7	11,9	0			0		
10-14	123	0,8	1,4	15	6,7	11,9	0			0		
15-19	109	0,9	1,5	16	6,3	11,1	0			0		
20-29	209	0,5	0,8	17	5,9	10,4	16	12,5	23,7	3	33,3	83,0
30-39	176	0,6	1,0	17	5,9	10,4	18	16,7	33,2	11	36,4	83,0
40-49	202	0,5	0,8	17	5,9	10,4	15	13,3	25,5	9	33,3	83,0
50-59	156	0,6	1,1	16	6,3	11,1	16	12,5	23,7	8	50,0	165,9
60-69	141	0,7	1,2	18	5,6	9,8	16	6,3	11,1	8	50,0	165,9
≥ 70	122	0,8	1,4	17	5,9	10,4	14	7,1	12,8	2	50,0	165,9
Total	1669	0,6	1,0	172	5,8	10,2	95	11,6	21,7	41	41,5	117,5
CI=95%	(0,30 - 1,06)			(2,99 - 10,11)			(6,24 - 19,23)			(27,22 - 56,88)		
$\chi^2 = 329,02$; $p = 0,00000$ CI = 95%												

b). populația generală din 11 județe; c). populația din arealul limitrof cu focalitatea naturală; d). adulți din familiile foștilor bolnavi cu TBE; e). adulți, la risc profesional pentru TBE

TABELUL III
Meningita virală acută (comunitară) investigată și structura etiologică depistată

Anul	Meningite virale (nr.)		Gr. vârstă (ani)	Nr. cazuri	Cazuri TBE (nr.)	Ponderea TBE (%)	Etiologia * meningitelor virale investigate	
	raportat	investigat						(%)
2001	106	63	<1	8	0	0,0	TBE-CEE	14,1
2002	147	71	1-4	41	4	9,8	ECHO	6,0
2003	68	55	5-9	97	12	12,4	Coxsackie	2,0
2004	319	57	10-14	77	15	19,5	Borrelia b.	1,0
2005	132	92	15-19	56	17	30,4	Neelucidate*	76,8
2006	90	59	20-29	48	6	12,5		
Total	862	397	30-39	34	1	2,9		
TBE	14,1%	10,9-17,8 CI=95%	40-49	20	1	5,0	Total	100,0
			50-59	11	0	0,0	* Numai 4 etiologii investigate	
			60-69	5	0	0,0		
			≥ 70	0	0	0,0		
			Total	397	56	14,1		

tratată în perioada 2001-2006 (total 862 cazuri) a cuprins 397 de bolnavi investigați, preponderent din cele două județe cu incidența mai crescută a morbidității raportate și cu focalitate naturală observată (246 cazuri). Investigarea etiologică (ELISA și RFC pentru anticorpii specifici IgM, după caz IgM și IgG în dinamică) a vizat patru etiologii virale posibile: TBE-CEE, ECHO, Coxsackie și Borrelia (imunoreactivi standardizați, inclusiv cu rezultate validate prin control extern de calitate). Față de etiologiile cercetate, în 76,8% din cazuri investigațiile au rămas negative dar într-o pondere semnificativă (14,1%) a fost observată etiologia TBE-CEE (10,9-17,8% CI=95%), în primul rând la grupele de vârstă ale adolescenței și adulților tineri (tab. III).

DISCUȚII

Literatura de specialitate (3,4,5,6,7) precum și rezultatele noastre atestă prezența demnă de remarcat a infecției cu flavivirusul meningo-encefalitei de căpușe (TBE) pe un areal teritorial însemnat al Europei. Morbiditatea umană rezultată în urma infecției, în absența măsurilor adecvate de supraveghere epidemiologică și de prevenire prin mijloacele profilaxiei nespecifice și imuni-

zare specifică în toate situațiile de risc la infecție, este o importantă problemă de sănătate publică, atât prin morbiditatea actuală cât și prin perspectiva viitorului prognostic al extinderii și augmentării focalității naturale, cu consecințe greu evitabile în patologia umană aferentă.

Ponderea infecției anamnestică de 0,6% (0,3-1,1% CI=95%) depistată la populația din Transilvania, corelată cu rata de risc calculat pentru populațiile din arealele teritoriale cu focalitate naturală constituite (de 10 și 20 ori mai crescute), respectiv la populația expusă prin risc profesional (de 100 ori mai crescută) reflectă un nivel endemic crescut al incidenței morbidității și o stare de urgență epidemiologică prognosticabilă ($\chi^2=38,98$).

Focalitatea naturală de risc, prin prezența speciei de căpușe *Ixodes*, cu densitate variată dar cu prezență semnificativă pe teritoriul Transilvaniei, în condițiile unui biotop favorabile aproape pe întregul teritoriu, permite o prognoză realistă în sensul riscului de extindere treptată a focalităților zonale deja constituite și augmentarea riscului pentru realizarea infecției umane specifice. Posibilitățile noastre tehnice nu ne-au permis derularea unor investigații pentru caracterizarea gradului de infestare a bioto-

pului natural, dar atât focarele cu cumul de cazuri cât și intensitatea nivelului endemic la populație ne îndreptătesc la presupunerea unui nivel apreciabil de infestare atât la nivelul rezervorului natural cât și la nivelul gazdei de supraviețuire căpușa, vectorul transmitător a infecției atât spre om cât și spre animale receptive, în cadrul constituirii unor focalități peridomestice.

Etiologia TBE-CEE a unei însemnate părți a meningitelor acute virale (14,1%) din teritoriul studiat într-o perioadă de 5 ani (10,9-17,8% CI=95%), cu o pondere crescută în primul rând la copii și adulți tineri (peste 75%) confirmă opțiunea noastră pentru utilitatea investigării etiologice a cazurilor compatibile cu definiția de caz specific morbidității TBE-CEE, inclusiv în direcția acestei etiologii.

Diagnosticul etiologic prin serodiagnostic ELISA (linie tehnologică Sanofi cu soft PC program LISA) cu imunoreactivi specifici (IgM și IgG) standardizați ISO (Viro-Immun și Virotech), în absența posibilităților tehnice PCR sau de cultură virală, a acoperit pe deplin nevoile obiectivului propus de evaluare screening și diagnostic etiologic primar în infecția cu flavivirus TBE-CEE, fapt atestat și prin controlul extern de calitate.

CONCLUZII

Datele epidemiologice și seroepidemiologice obținute pentru evaluarea ponderii

infecției acute și anamnestice și implementarea în supraveghere a diagnosticului etiologic pentru infecția umană cu flavivirus TBE-CEE au demonstrat, că și în teritoriul Transilvaniei, ca și în restul țărilor centro-est-europene (5,6,7,8), focalitatea naturală specifică este o realitate și morbiditatea umană prin diferitele manifestări clinice ale infecției TBE-CEE, este o problemă actuală și de viitor, care necesită implementarea unor măsuri exigente de supraveghere epidemiologică și profilaxie nespecifică și specifică.

În acest sens, recomandările formulate de grupul de experți ISWG-TBE (7) și în concordanță cu Decizia 2119/EC/98, ar fi oportună și justificată cuprinderea în reglementările profesionale legale ale supravegherii epidemiologice și controlul bolilor transmisibile pe teritoriul României, a unor obiective privind: adoptarea unei definiții unice pentru „teritoriu endemic TBE” și „caz TBE”, crearea unor posibilități regionale pentru diagnosticul etiologic standardizat al infecției TBE, înregistrarea și autorizarea vaccinării specifice, organizarea unui model de supraveghere epidemiologică specifică pentru zoonozele cu focalitate naturală și transmiterea infecției la om prin vectori activi, asigurarea unui flux informațional profesional coerent la nivel național și internațional, difuzarea unui modul util de informare tematică către populație și autorități competente.

BIBLIOGRAFIE

1. Ciufecu E S. *Virusologie medicală*. Ed. Medicală Națională, București, 2003, p.492-520.
2. Duca M. et al. Cercetări virologice și seroepidemiologice privind circulația arbovirusurilor din grupa B pe teritoriul României. *Rev Med Chir Iași* 1970; 74, 2, 381-9;
3. Nuttal Patricia A, Labuda M. Encefalite transmise de căpușe. In: Palmer SR, Soulsby EJ, Simpson DIH: *Zoonoze*, Ed. Științelor Medicale, București, 2005.
4. Kunze U. Tick-borne encephalitis in the golden agers. *Vaccine* 2006, 24, 1236-7.
5. Kunze U. Tick-borne Encephalitis. Underdiagnosed, underreported and underprevented. Report on the 9th Meeting of the ISWG-TBE, Vienna, 25-26 Jan. 2007.

6. Heinz FX. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. 25th Annual meeting of the ESPID, 2007, May 2-4, Porto, Portugal.
7. Kunze M. 10-Point action-plan. ISWG-TBE Meeting, Munich, Germany, March 2006.
8. ***. *Management of Tick-borne Encephalitis*. Compendium Baxter, 2006.

NOUȚĂȚI

DELEȚIA DISTALĂ - O TULBURARE GENOMICĂ RECURENTĂ DISTINCTĂ DIN SINDROMUL DiGEORGE ȘI SINDROMUL VELOCARDIOFACIAL

Într-un articol publicat în *Am J Hum Genet*, din ianuarie 2008, Ben-Shachar et al. prezintă o serie de date care sugerează posibila identificare a unui sindrom produs prin microdeleția regiunii terminale a brațului lung al cromosomului 22. Delețiile interstițiale 22q11.2 sunt cele mai frecvente microdeleții afectând 1/4.000-1/8.000 de nou-născuți. Această anomalie cromosomică este asociată cu un spectru fenotipic ce acoperă sindroamele velo-cardio-facial (VCF) și DiGeorge. Fenotipul pacienților este caracterizat prin: anomalii cardiace congenitale conotruncale, anomalii palatine, dismorfie facială caracteristică, dificultăți de învățare, deficiențe imune, hipocalcemie neonatală și anomalii urogenitale. Aproximativ 90% din pacienți au o microdeleție 22q11.2 mai mare de 3 Mb, iar circa 7% au deleții mai mici de aproximativ 1,5 Mb. Ambele tipuri de deleții sunt produse printr-o recombinare omologă nonalelică (*nonallelic homologous recombination - NAHR*), favorizată de existența în această regiune cromosomică a 8 secvențe repetitive scurte de ADN (*low-copy repeat sequences - LCR*) notate de la LCR22-1 la LCR22-8. Autorii au efectuat o hibridizare genomică comparată în rețea (*array comparative genomic hybridization - array-CGH*) la mai mult de 8.000 de pacienți la care era suspectată prezența unei anomalii cromosomice, fiind folosite microrețele de ADN ce acopereau 150 de potențiale regiuni cromosomice cu microdeleții sau microduplicații. Raportat la regiunea 22q11.2, autorii au depistat 60 de pacienți cu anomalii în această regiune: 41 cu microdeleții și 19 cu microduplicații. La pacienții cu microdeleții au fost depistate 35 de deleții în regiunea 22q11.2 (33 de 3 Mb, una de 1,5 Mb, una mai mare de 4 Mb) și 6 care aveau deleția situată distal de regiunea 22q11.2. La cele 6 cazuri cu deleție distală și la părinții acestora a fost efectuată și analiza FISH, folosind sonde specifice regiunii terminale a cromosomului 22, fiind atestată prezența unei microdeleții *de novo*. Analizând clinic și molecular cele 6 cazuri, autorii au ajuns la concluzia că acestea ar putea fi încadrate într-un nou sindrom, diferit de sindroamele VCF și DiGeorge. Acest sindrom este generat de NAHR la nivelul LCR22-4 - LCR-6 și prezintă următoarele particularități clinice: prematuritate, deficit de creștere pre- și postnatală, dificultăți de învățare asociate sau nu cu retard menal, dismorfie facială (sprâncene arcuite, ochi infundați în orbite, filtru plat, buză superioară subțire, hipoplazia aripilor nazale, bărbie mică, punctiformă) anomalii scheletice și incidență crescută a unei anomalii cardiovasculare specifice - trunchi arterial comun. Noul sindrom prezintă în comun unele caracteristici ale sindroamelor VCF și DiGeorge, astfel încât autorii propun ca la toți pacienții cu fenotip de sindrom VCF sau DiGeorge la care analiza FISH nu confirmă existența unei microdeleții 22q11.2, precum și la toate cazurile cu trunchi arterial comun să fie cercetată prezența unei deleții terminale pe brațul lung al cromosomului 22. Ținând cont că dismorfia facială, hipostatura, defectele cardiace și retardul mental sunt elemente fenotipice comune la majoritatea anomaliilor cromosomice, autorii indică efectuarea *array-CGH* la orice pacient cu cariotip normal la care este suspectată o anomalie cromosomică submicroscopică (Ben-Shachar S, Ou Z, Shaw CA et al. 22q11.2 distal deletion: a recurrent genomic disorder distinct from DiGeorge syndrome and velocardiofacial syndrome. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 214-221).

E.V. Gorduza

PROFILUL DE REZISTENȚĂ AL *E. COLI* ȘI *KLEBSIELLA* SPP. DIN INFECȚII URINARE ÎN SPITALUL DE BOLI INFECȚIOASE IAȘI

Egidia Miftode¹, Olivia Dorneanu², D. Leca¹, Andra Teodor¹,
Doina Mihalache¹, O. Filip³, V. Luca¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Disciplina de Boli Infecțioase

1 Disciplina de Microbiologie

Spitalul Clinic de Boli Infecțioase "Sf. Paracheva" Iași

3 Laboratorul clinic

ANTIMICROBIAL RESISTANCE PROFILE OF *E. COLI* AND *KLEBSIELLA* SPP. FROM URINE IN THE INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL IAȘI (Abstract): The increasing frequency of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) producing *Enterobacteriaceae* among nosocomial and community-acquired infections is an important problem for both microbiologists and clinicians, because of the difficulty in correctly detecting, reporting and treating such infections. **Results:** In the Clinical Hospital of Infectious Diseases Iași the most frequent etiological agents of urinary tract infections were: *E. coli*- 64%, *Klebsiella* spp. 11 % and *Enterococcus* spp - 5%. The resistance rate of *E. coli* and *Klebsiella* spp. was 41% and 60%, respectively to amoxicillin-clavulanic acid, 29.6% and 72.5%, respectively to third generation cephalosporins, 26% and 24%, respectively to ciprofloxacin. The most active antimicrobial agents against cephalosporins resistant strains of *E. coli* and *Klebsiella* spp were carbapenems (susceptibility rate 99% and 94%, respectively) and colimycin (susceptibility rate 89% and 83%, respectively). **Key words:** *E. COLI*, *KLEBSIELLA* SPP., RESISTANCE, URINARY TRACT INFECTIONS

Creșterea frecvenței tulpinilor de *Enterobacteriaceae* producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins (BLSE) implicate în infecții nosocomiale și în cele si comunitare este o problemă care privește atât microbiologii cât și clinicienii datorită dificultăților de detecție corectă, de raportare și tratare adecvată.

Morbiditatea și mortalitatea atribuită *E. coli* și *Klebsiella* spp. devine preocupantă prin prisma dezvoltării rezistențelor la clase majore de antibiotice (oximino-betalactam, fluoroquinolone, aminoglicozide), aceste rezistențe fiind multiple și transmisibile, reprezentând substratul unor complicații infecțioase critice, față de care ne putem găsi într-un viitor apropiat în situații de

impas terapeutic.

Cel mai spectaculos eveniment evolutiv este cel reprezentat de genele bacteriilor Gram-negativ care codifică beta-lactamazele cu spectru extins (BLSE), enzime de interes clinic și epidemiologic particular, identificate pentru prima dată la mijlocul anilor 1980 (1,2,3).

Emergența BLSE și diseminarea lor sunt fenomene de importanță majoră pentru sănătatea populației, care survin ca urmare a presiunii de selecție foarte intensă exercitată de utilizarea antibioticelor, în special a noilor generații de antibiotice beta-lactam (oximinobeta-lactam: oximinocetalsporine și aztreonam).

Diversitatea vehiculelor genetice (sec-

vențe de inserție, transposomi, integroni de clasă 1 și integroni de tip sul1) ce stau la baza procesului de mobilizare sau achiziție facilitează diseminarea BLSE-urilor (4).

Astfel, BLSE reprezintă un prim exemplu de factor răspunzător de criza globală cu care ne confruntăm în cazul tratamentului infecțiilor cu *Klebsiella pneumoniae* și *Escherichia coli* față de care terapia cu cefalosporine de a 3-a generație nu mai este eficientă (5,6,7).

MATERIAL ȘI METODĂ

În acest studiu ne-am propus o evaluare preliminară (în cadrul unui grant multicentric) a etiologiei infecțiilor urinare și a profilului actual de rezistență la antibiotice a celor mai frecvenți patogeni urinari (*E. coli* și *Klebsiella* spp.) izolați în perioada noiembrie 2006 - noiembrie 2007 de la pacienții cu infecții urinare spitalizați în Clinica de Boli Infecțioase Iași.

Testarea sensibilității la antibiotice pentru uropatogenii mai sus menționați s-a realizat prin metoda difuzimetrică, respectând standardul CLSI 2006 și/sau pe galerii ATB G- (bioMérieux, France).

REZULTATE

Din uroculturi s-au izolat un număr de 705 tulpini bacteriene. Etiologia infecțiilor urinare este redată în tabelul I.

TABELUL I
Etiologia bacteriană a infecțiilor urinare

Microorganism	Nr cazuri	%
<i>E. coli</i>	449	63.7
<i>Klebsiella</i> spp	80	11.3
<i>Enterococcus</i> spp	36	5
Stafilococi coagulazo negativ	34	4.8
<i>Staphylococcus aureus</i>	17	2.4
<i>Enterobacter</i> spp	29	4.1
<i>Streptococcus</i> spp	19	2.7
<i>Proteus</i>	16	2.2
BGN non fermentativi	14	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	1.6
Total	705	100

E. coli a fost implicată în 64% din totalul cazurilor diagnosticate cu infecții urinare, urmată, în ordine descrescătoare de *Klebsiella* spp. - 11 % din cazuri, *Enterococcus* spp. - 5% etc.

Cele mai scăzute nivele de rezistență ale *E. coli* le-am înregistrat la carbapeneme (0,4-1,1%), colistin (11%), aminoglicozide (12%) și cefoperazonă-sulbactam (16,5%).

În cazul tulpinilor de *Klebsiella* spp. ratele de rezistență la cefotaximă și meropenem au fost semnificativ superioare celor regăsite pentru *E. coli* ($p=0,004$, respectiv $p<0,001$).

Rezistența la cefalosporine de generația a 3-a a tulpinilor de *E. coli* (tulpini posibil secretoare de beta-lactamaze cu spectru extins) a fost de 29,6% (133/449 tulpini), o alternativă terapeutică pentru aceste tulpini rămânând carbapenemele (1-2% rezistență) și colistinul (18% rezistență).

Rata de rezistență la cefalosporine de generația a 3-a a tulpinilor de *Klebsiella* spp. a fost de 72,5% (58 /80 tulpini), dar pentru acestea rezistența la carbapeneme atinge valori de 16%, la ciprofloxacină - de 44%, la tobramicina și amoxicilină-acid clavulanic- de câte 70%.

DISCUȚII

Primele tulpini producătoare de BLSE tip cefotaximaze (CTX-M) au fost raportate

TABELUL II
Rata rezistenței la antibiotice a tulpinilor de *E. coli* și *Klebsiella* spp.

Antibiotic	<i>E. coli</i>			<i>Klebsiella</i> spp.		
	Nr. tulp. testate	R (nr.)	%	Nr. tulp. testate	R (nr.)	%
Amoxicilina-ac. Clavulanic	277	113	41	52	31	60
Ceftriaxona	222	66	29.7	46	8	32
Cefotaxima	188	48	25.5	25	17	68
Ceftazidima	155	50	32.3	40	15	37.5
Cefoperazona	144	50	34.7	18	9	50
Cefoperazona-sulbactam	394	65	16.5	76	25	33
Imipenem	270	3	1.1	69	4	5.8
Meropenem	265	1	0.4	68	9	13.2
Ciprofloxacina	89	23	25.8	17	4	23.5
Gentamicina	101	12	12	12	6	50
Colistin	137	15	10.9	34	6	17.6

la sfârșitul anilor 1980 în Japonia, Europa, Argentina.

„Pandemia de CTX-M” survenită în ultimii 15 ani este un exemplu sugestiv de diseminare globală și rapidă a determinantilor de rezistență mediați plasmidic între patogenii bacterieni (8). Enzimele CTX-M au cunoscut un succes epidemiologic extraordinar și o microevoluție foarte rapidă în ultimii 10 ani. Acestea erau recunoscute pentru activitatea lor preferențială pentru cefotaximă și ceftriaxonă și neglijabilă față de ceftazidimă, dar, apariția mutațiilor la nivelul a doi amino-acizi (mutatie Asp240-Gly sau mutație Pro167Ser) este responsabilă de creșterea semnificativă a activității de hidrolizare a ceftazidimei.

Un fenomen îngrijorător care poate avea implicații majore în terapia antimicrobiană îl reprezintă emergența de tulpini producătoare de BLSE în comunitate (mai ales cele de *E. coli*). Există numeroase dovezi în literatura de specialitate că unele CTX-M (de exemplu CTX-M-15) sunt asociate cu un număr important de gene mobile de rezistență și că au abilitatea de a difuza între diferite tulpini de *E. coli* (9,10).

În Austria proporția tulpinilor producătoare de CTX-M din totalul tulpinilor BLSE a fost de 58% în 2004, peste 70% din tulpinile comunitare producătoare de BLSE

au fost găsite pozitive pentru CTX-M, comparativ cu 21% din cele cu origine intraspitalicească (11).

În Marea Britanie studiile recente relevă o creștere importantă a numărului de tulpini de *E. coli* producătoare de BLSE de la 1,8% în 2001 la 7,5% în 2004, datorită răspândirii BLSE tip CTX-M (12). Cea mai mare rată de producere a CTX-M a fost raportată în Taiwan, aceasta fiind de 89,7% pentru *E. coli* și de 58,5% pentru *K. pneumoniae* (13).

Un alt motiv de îngrijorare îl reprezintă posibilitatea selecției de mutante rezistente la carbapeneme dintre tulpinile de Enterobacteriaceae producătoare de BLSE (raportate recent la tulpini de *Klebsiella* producătoare de CTX-M-15) în cursul terapiei cu carbapeneme (13).

Nu există încă date suficiente privind factorii de risc specifici pentru achiziția unei tulpini de *E. coli* producătoare de CTX-M la pacienții din ambulator, dar la cei spitalizați factorii de risc identificați au fost: intervențiile chirurgicale recente, prezența materialelor implantabile, spitalizarea în terapie intensivă sau spitalizările prelungite și administrarea prealabilă de cefalosporine și/sau aminoglicozide (14).

Diseminarea de BLSE tip CTX-M cauzează modificări rapide, imprevizibile și importante ale epidemiologiei rezistenței

la antibiotice fiind necesară o supraveghere strictă a acestui tip de rezistență. La tulpinile producătoare de BLSE tip CTX-M au fost raportate co-rezistențe la antibiotice potențial active: fluoroquinolone și aminoglicozide. În studiul lui Schmitt producerea de BLSE a coincis cu rezistența la fluoroquinolone (sensibilitate scăzută la ciprofloxacina în 28% din cazuri) și la aminoglicozide (rezistență la gentamicina: 30%). Rămân, astfel, puține opțiuni terapeutice și acesta este un motiv pentru care emergența de BLSE trebuie controlată în viitor (15).

În NE României nu s-au realizat până în prezent studii de biologie moleculară pentru determinarea tipului genetic de cefotaximaze (CTX-M) predominant ale tulpinilor de Enterobacteriaceae izolate din infecții. Astfel, este încă dificilă atât stabilirea unor regimuri terapeutice inițiale adaptate profilului local de rezistență cât și stabilirea epidemiologiei moleculare cu importanță deosebită în realizarea protocolului de control a patogenilor multi-rezistenți.

Cunoașterea nivelului regional de implicare în infecții a tulpinilor de *E. coli* și *Klebsiella* spp. producătoare de ESBL și

monitorizarea tipului de enzime CTX-M (prin metode de biologie moleculară) permite orientarea precoce către o terapie adecvată (element decisiv pentru creșterea nivelului de eficiență și ameliorarea mortalității în cazul infecțiilor severe), stabilirea unor măsuri optime de profilaxie (decontaminare preoperatorie etc.), implementarea fermă a măsurilor de control pentru supresia emergenței acestor tulpini (măsuri ce trebuie extinse la mai multe spitale dat fiind mobilitatea pacienților între spitale) și luarea unor decizii privind restricționarea temporară a anumitor antibiotice (16).

CONCLUZII

În regiunea de NE a României am constatat existența unei rate crescute de rezistență a patogenilor urinari *E. coli* și *Klebsiella* spp. la numeroase antibiotice. Opțiunile terapeutice pentru infecțiile urinare în care sunt implicați bacili Gram-negativ rezistenți la cefalosporine de a 3-a generație sunt foarte limitate și constau în carbapeneme, colistin, eventual aminoglicozide, ceea ce impune reconsiderarea terapiei de primo-intenție a infecțiilor severe de tipul uro-sepsisului.

BIBLIOGRAFIE

- Hall BG, Barlow M. Revised Ambler classification of β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2005; .
- O'Brien K, Hillier S, Simpson S. An observational study of empirical antibiotics for adult women with uncomplicated UTI in general practice. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59 (6): 1200-1203.
- Rodriguez B, Navarro M.D, Romero L, Muniaín MA. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (1): 37-45.
- Poirer L, Naas T, Nordmann P. Genetic support of extended-spectrum β -lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (S 1): 75-81.
- Ben Ami R, Schwaber MJ, Navon VS et al. Influx of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 925-934.
- Canton R, Novais A, Valverde A et al. Prevalence and spread of extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl 1): 144-153.
- Gniadkowski M. Evolution of extended-spectrum β -lactamases by mutation. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl 1): 11-32.

8. Lewis II JS, Herrera M, Wickes B. First Report of the Emergence of CTX-M-Type Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBLs) as the Predominant ESBL Isolated in a U.S. Health Care System. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 4015-4021.
9. Nam Hee R, Eui-Chong K, Seong GH. Dissemination of SHV-12 and CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases among clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and emergence of GES-3 in Korea. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 698-702.
10. Oteo J, Navarro C, Cercenado E. Spread of *Escherichia coli* Strains with High-Level Cefotaxime and Ceftazidime Resistance between the Community, Long-Term Care Facilities and Hospital Institutions. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2359-2366.
11. Eisner A, Fagan EJ, Feierl G. Emergence of *Enterobacteriaceae* Isolates Producing CTX-M Extended-Spectrum β -Lactamase in Austria. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 2: 785-787.
12. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59 (2): 165-174.
13. Rossolini GM, D'Andrea M, Mugnaioli C. The spread of CTX-M type extended spectrum β -lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl 1): 33-41.
14. Graffunder EM, Preston KE, Evans AM. Risk factors associated with extended-spectrum β -lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 139-145.
15. Schmitt JE, Jacobs H, Schmitt H. Molecular characterization of extended spectrum β -lactamases in *Enterobacteriaceae* from patients in two hospital in Saxony Germany. *J Med Microbiol* 2007; 56: 241-249.
16. Woodford N, Sundsfjord A. Molecular detection of antibiotic resistance: when and where? *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 259-261.

NOUTĂȚI

ELIBERAREA LOCALĂ DE GLUCONAT DE CLORHEXIDINĂ LA PACIENȚI CU PARODONTITE AGRESIVE

Un studiu realizat de cercetători din cadrul Departamentului de Parodontologie al Universității Sao Paulo, Brazilia a urmărit evaluarea eficienței chip-urilor cu clorhexidină biodegradabile, administrate ca terapie adjuvantă la detartraj și planare radiculară. În studiu au fost incluși 11 pacienți diagnosticați cu parodontită agresivă. Fiecare subiect prezenta patru situs-uri cu o profunzime a pungii parodontale ≥ 5 mm. Două situs-uri au primit detartraj, planare radiculară și plasarea chip-ului cu clorhexidină, iar alte două situs-uri au primit numai detartraj și planare radiculară. Rezultatele clinice au fost măsurate inițial, la 6 săptămâni și la 3 luni după tratament. Nici un pacient nu a prezentat reacții adverse. Ambele grupuri au prezentat o reducere semnificativă a profunzimii pungii parodontale și au câștigat nivelul clinic al atașamentului după tratament. Nu au existat diferențe semnificative statistice între parametrii clinici ai celor două grupuri după 6 săptămâni și după 3 luni. Situs-urile care au prezentat o profunzime a pungii parodontale ≥ 8 mm la debutul studiului și care au primit terapie cu detartraj, planare radiculară și chip-uri cu clorhexidină au demonstrat o mai mare reducere a profunzimii pungii parodontale și un câștig mai mare de atașament comparativ cu situs-urile tratate doar cu detartraj și planare radiculară, la 6 săptămâni și la 3 luni după tratament. Autorii studiului au ajuns la concluzia că terapia adjuvantă cu chip-uri biodegradabile cu clorhexidină a contribuit la o mai mare reducere a profunzimii pungii parodontale și la un câștig mai mare de atașament în cazul pungilor parodontale cu o profunzime ≥ 8 mm la pacienții cu parodontită agresivă comparativ cu detartraj și planare radiculară (Duarte F, Lotufo RF, Pannuti CM. Local delivery of chlorhexidine gluconate in patients with aggressive periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2008; 10 (1): 31-35).

Irina Grădinaru

CERCETĂRI CLINICO-EPIDEMIOLOGICE, RETROPROSPECTIVE, ASUPRA CAZURILOR DE LEPTOSPIROZĂ, SPITALIZATE ÎN CLINICA DE BOLI INFECȚIOASE IAȘI, ÎN PERIOADA 1998-2004

Mioara Țovîrnac¹, Alina Manole², M. Manole³, Mihaela Trifan²

1 Spitalul Clinic de Boli Infecțioase "Sf. Paraschiva"

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

2 Disciplina de Asistență Primară a Stării de Sănătate și Epidemiologie

3 Disciplina de Sănătate Publică și Management

RETROPROSPECTIVE CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH ON LEPTOSPIROSIS CASES HOSPITALISED IN THE INFECTIOUS DISEASES CLINIC OF IAȘI, BETWEEN 1998-2004 (Abstract): **Material and method:** Analytical assessment was performed for a sample of 499 patients admitted in the Infectious Diseases Clinic of Iași, in order to highlight some clinical epidemiological and laboratory characteristics. **Results:** During the third trimester, 45.3% of patients were hospitalized, comparatively with 7.8% during the first trimester, leading to a summer – autumn seasonality. Age groups of 31-60 years registered 57.3%; 90.2% were males, and only 13.2% agricultural workers. Clinical forms and evolution were assessed by testing a number of 10 biological and biochemical indicators. *Leptospira icterohaemorrhagiae* was the causal agent in 46.1% of cases, followed by *L. wolffi* (44.3%), *L. pomona* (4.2%), and *L. grippityphosa* (3.4%). Average length of stay of 11-20 days (42.3%) and over 20 (21.4%) represented an indicator of unfavourable medical and socio-economic involvements due to leptospirosis. **Key words:** LEPTOSPIROSIS, ZOOANTHROPO-NOSIS, EPIDEMIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS, TREATMENT

Leptospirozele, prin polimorfismul lor clinic, epidemiologic și etiologic, creează importante obstacole în realizare diagnosticului, în general, și în cel precoce, în mod deosebit. În afara episoadelor epidemice, leptospirozele sunt maladii subraportate, proporții importante dintre cazurile sporadice primesc diagnosticul de boli febrile, nedeterminate, fiind tratate simptomatic (1,2,3,4,5).

În prezent, predominanța leptospirozelor în sectoarele zootehnice din microferme sau în gospodăriile țărănești, reduc capacitățile de supraveghere epidemo-epizootologică realizată de către specialiști (6,7,8).

Deși incluse, ca entități majore, în categoria zooantroponozelor, leptospirozele pot

afecta, îndeosebi, unele categorii ocupaționale, iar în anumite circumstanțe, pot produce îmbolnăviri, uneori severe, la persoane aparținând la variate categorii demografice (9,10).

Cercetările epidemo-epizootologice, colaborativ multidisciplinare, privind morbiditatea la nivel populațional, precum și cele care evaluează particularitățile clinice și etiologice ale bolnavilor asistați în clinicile de boli infecțioase, aduc informații valoroase pentru eficientizarea programelor prevenționale, terapeutice și recuperatorii (11,12,13,14).

MATERIAL ȘI METODE

Studiul clinico-epidemiologic și cu labo-

ratorul a inclus un lot de 499 bolnavi asistați în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Iași, în perioada 1998-2004, evaluându-se: distribuția anuală și trimestrială; valorile indicelui de izolare și confirmare; morbiditatea în relație cu grupurile de vârstă, sex, medii; categoriile ocupaționale; rezultatele investigațiilor serologice și paraclinice; durata spitalizării; tipurile de *Leptospira*; tratamentul cu antibiotice; starea clinică la externare; valorile costurilor medii ale spitalizării. Informațiile au fost prelucrate și interpretate prin metode epidemiologice, statistice, matematice și computerizate.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. Distribuția anuală și trimestrială. În cei 7 ani incluși în studiu, s-au internat cu diagnosticul de leptospiroză sau observație, menționat de medicul de familie, 499 persoane, cu cele mai multe cazuri (120) în anul 2000 și numai 32 în 2004. În ceilalți ani, numărul cazurilor internate pentru leptospiroză a variat între 50 și 90. Cele mai multe cazuri au fost spitalizate în trimestrul III (226: 45,3%).

Lunile călduroase, bogate în averse de ploaie și adesea de inundații, cu antrenarea în activități variate, în mediul natural (în apropierea „focalității naturale”), a multor categorii ocupaționale, favorizează infecția cu *Leptospira*. La acestea se adaugă turismul, construcțiile, activitățile militare, migrația oamenilor și animalelor, inclusiv cele sălbatice, îndeosebi șoarecii și șobolanii ș.a.

2. Indicele de izolare a avut valori variabile, mergând de la 1 la peste 10 zile. Este de apreciat, ca fiind favorabil, indicele de o zi înregistrat pentru 246 (49,3%) din cazuri și de până la cinci pentru 154 pacienți (30,8%). Totuși, în 62 (12,4%) cazuri, spitalizarea s-a realizat la 6-10 zile de la depistare, urmare a formelor atipice („febră nedeterminată”) și a adresabilității deficitare din partea unor pacienți, în general, cu insuficiențe educaționale.

3. Indicele de confirmare a înregistrat valori ridicate, cu variații anuale care, pentru perioada luată în studiu, au fost de 424 (85%) din totalul de 499 cazuri. Acest indice confirmă o bună pregătire a medicilor de familie și o înaltă calificare a specialiștilor din spital.

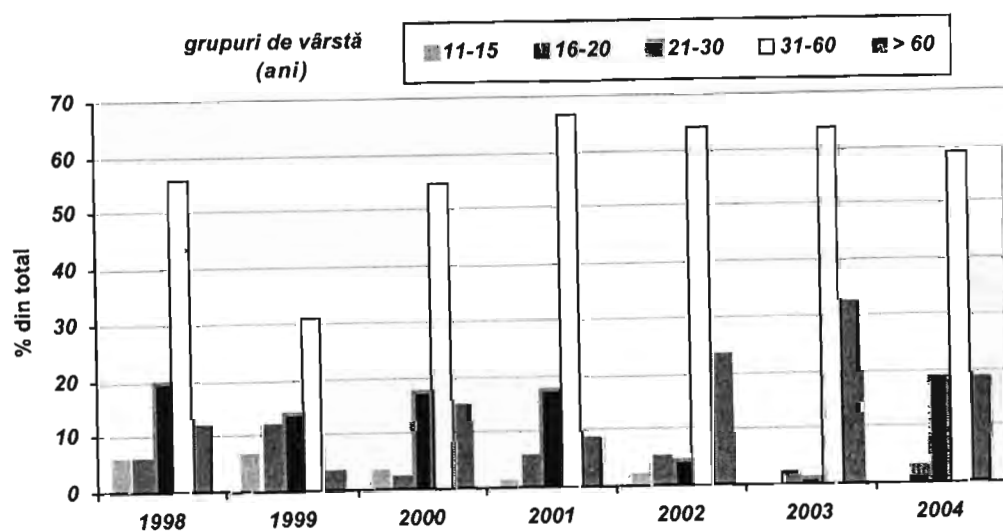


Fig. 1. Repartitia pe grupuri de vârstă a bolnavilor cu leptospiroză, spitalizați în Clinica de Boli Infecțioase Iași, în perioada 1998-2004

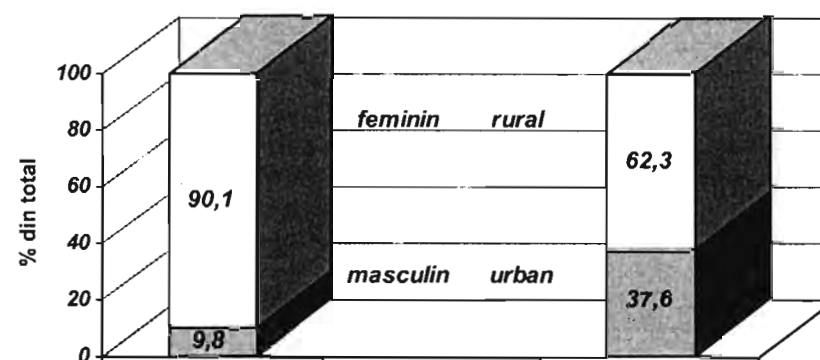


Fig. 2. Repartitia globală, pe sex și medii, pe durata a 7 ani, 499 cazuri de leptospiroză, spitalizate în Clinica de Boli Infecțioase Iași, în perioada 1998-2004

4. Structura pe grupuri de vârstă a evidențiat faptul că, pe măsura implicării, în raport de vârstă, în anumite activități ocupaționale sau recreative, incidența leptospirozei înregistrează valori în creștere semnificativă ($p \leq 0,05$). Altfel, dacă la vârsta de până la 10 ani, s-a înregistrat un singur caz, la grupul 11-15 ani se ajunge la 13 (2,6%), pentru ca apoi să crească treptat, până la 57,3% pentru vârsta de 31-60 ani și 97,2% la persoanele cu vârsta peste 33 ani (fig. 1).

5. Repartitia pe sex. Din cei 499 pacienți, 450 (90,2%) au fost bărbați implicați în activități cu risc (muncă în zootehnie, abatoare, vânătoare, exploatare forestiere, șantieri cu diferite profiluri situate în zone umede și / sau împădurite, muncă în domeniul salubrității, scăldatul în rezervoare de apă improvizate și contaminate cu urina rozătoarelor sau a animalelor domestice, bolnave sau purtătoare de *Leptospira* etc.).

6. Repartitia pe medii a evidențiat un fenomen semnalat în multe arii geografice (3,4,5,6,13) și anume cel al „urbanizării” leptospirozei, știut fiind că în trecut, aceasta era considerată o maladie cu origine predominant rurală.

Modificările în relațiile dintre mediul urban și rural, urbanizarea intensivă și cu mari deficiențe în realizarea salubrității, sub toate aspectele ei, și a deficiențelor în

operațiunile de deratizare prevențională și de combatere, au favorizat invazia de rozătoare și creșterea riscului de îmbolnăvire (fig. 2).

3. Repartitia pe categorii ocupaționale a evidențiat ceea ce a fost menționat și în alte lucrări (3,4,5,6,13), că leptospiroza este o maladie având o puternică relație cu anumite profesii considerate cu risc major, între care diferitele categorii de instalatori care vin în contact frecvent cu reziduurile fecaloid-menajere, în spațiile în care se adăpostesc sau numai circulă șobolanii din specia *Rattus rattus* și *R. norvegicus*, adesea surse de *Leptospira*, iar uneori este vehiculată *L. icterohaemorrhagiae*.

În lotul nostru, din cei 499 bolnavi, 100 (20,1%) erau instalatori. Proportii ridicate se încadrau în categoria muncitorilor de diferite profiluri (120: 24,1%) sau a agricultorilor (66: 13,2%). Se observă o tendință a leptospirozei de a realiza o dispersie ocupațională variată, iar caracterul ei, altădată rural, s-a „șters” în așa fel încât, din cei 499 bolnavi internați, 37,6% au provenit din mediul urban, dar ocupațional, agricultorii au reprezentat numai 13,2%. În ansamblu, pentru perioada luată în studiu, putem aprecia că s-a produs deja o netă „urbanizare” a leptospirozei, ceea ce pledează pentru noi orientări prevenționale și de combatere (fig. 3).

Mioara Țovîrnac et al.

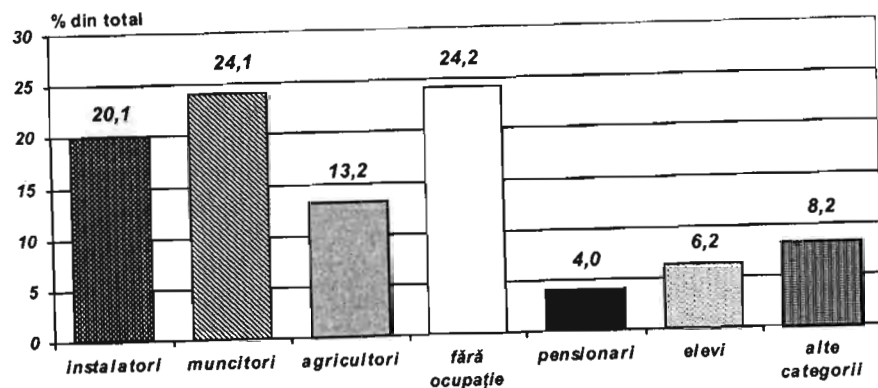


Fig. 3. Repartiția globală, pe categorii ocupaționale, pe durata a 7 ani, a 499 bolnavi cu leptospiroză, spitalizați în Clinica de Boli Infecțioase Iași, în perioada 1998-2004

8. *Investigațiile de laborator serologice* (RFC + RAL), paraclinice: Hb, trombocitemia, leucocitemia, VSH, probele hepatice, sumarul de urină, ureea, LCR și ionograma, au adus informații asupra formei clinice și a evoluției.

Diagnosticul serologic (RFC + RAL), realizat pentru 92,8% din cei 499 pacienți, a fost stabilit cu certitudine pentru 88,7-96%, cu diferențe anuale nesemnificative ($p > 0,05$).

Rezultatele în discuție atestă, pe de o parte, orientarea inițială pentru un diagnostic corect, dovedit serologic, pentru întreaga perioadă, la 463 (92,8%) cazuri, iar pe de altă parte, celelalte investigații de laborator au arătat impactul asupra stării de sănătate a pacienților (exemplu: 347 - 69,5% - cu afectarea funcțiilor hepatice; 233 - 46,7% - cu sumarul de urină patologic, iar 196 - 39,3% - cu nivelul crescut pentru uree).

9. *Serogrupul de Leptospira implicat în determinarea îmbolnăvirilor* pentru cei 499 pacienți spitalizați a inclus, în ordinea frecvenței: *L. icterohaemorrhagiae* (230 - 46,1%); *L. wolffi* (221 - 44,3%); *L. pomona* (21 - 4,2%) și *L. grippityphosa* (17 - 3,4%).

Este de remarcat faptul că schimbările care au avut loc în ecozooepidemiologia

leptospirozelor, dominate de fenomenul „urbanizării” și, în general, prin migrarea spre zonele urbane a rozătoarelor, îndeosebi a șobolanului, a determinat situarea pe primul loc, între serogrupurile circulante, a *L. icterohaemorrhagiae*, care explică și predominanța formelor clinice severe, cu evoluție adesea cu final letal. *L. pomona*, decenii de-a rândul, principalul agent cauzal al îmbolnăvirilor, a ajuns să ocupe, în studiul nostru, poziția a treia, foarte aproape de a patra, ocupată de *L. wolffi* (fig. 4).

10. *Evaluări asupra tratamentului cu antibiotice și starea clinică la externare.* Starea generală s-a ameliorat, sub tratamentul cu antibiotice, în 417 (83,5%) din cazuri, cu 31 (6,2%) vindecare; 27 (5,4%) staționară dar în 10 (2,1%) din cazuri evoluția a fost severă, iar, din total, în 14

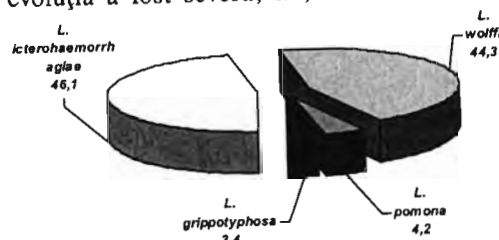


Fig. 4. Distribuția pe durata a 7 ani a serogrupurilor de *Leptospira* implicate în producerea bolii, la 499 cazuri de leptospiroză, asistate în Clinica de Boli Infecțioase Iași, în perioada 1998-2004

cazuri (2,8%) s-a apelat la transfuzii și / sau dializă renală.

CONCLUZII

Pentru un lot de 499 bolnavi cu leptospiroză, asistați în Clinica de Boli Infecțioase Iași, în perioada 1998-2004, s-a evidențiat o sezonabilitate de vară-toamnă, exprimată prin faptul că, în trimestrul III, pentru perioada celor 7 ani, s-au internat 45,3% din total, față de trimestrul I, cu 7,8%. Indicele de izolare a avut valori de la 1 la 10 zile, cu 49,3% pentru 1 zi și indicele de confirmare de 85% arată o situație favorabilă, având în vedere polimorfismul manifestărilor în leptospiroză. Deși cazuri de leptospiroză s-au semnalat la toate grupurile de vârstă, cea mai activă, 31-60 ani, a înregistrat 57,3%, urmată de afectarea cu 20,8% a persoanelor de peste 60 ani. Implicarea, predominantă, a bărbaților în activitățile cu risc de infecție cu *Leptospira*, s-a dovedit prin faptul că aceștia au înregistrat 90,2% din internările pentru leptospiroză.

Deși leptospiroza „s-a urbanizat”, rămâne încă mai frecvent semnalată în mediul rural, cu 62,3% din total, dar ocupațional, agricultorii au reprezentat numai 13,2%.

Diagnosticul etiologic, serologic, a avut

caracter de certitudine, cu variații anuale de 88,7-96%. Informațiile asupra formei clinice și a evoluției au fost obținute prin testarea a 10 indicatori biologici și biochimici.

În 46,1% din cazuri, *L. icterohaemorrhagiae* a fost agentul cauzal, urmat de *L. wolffi* (44,3%), *L. pomona* (4,2%) și *L. grippityphosa* (3,4%). S-a observat „avanșul” luat de *L. icterohaemorrhagiae*, altădată implicată într-un număr redus de cazuri și, îndeosebi, din mediul urban.

Durata de spitalizare, de 11-20 zile (42,3%) și peste 20 (21,4%), constituie un indicator prețios pentru a evidenția implicațiile nedorite, medicale și socio-economice, determinate de leptospiroză.

Efectuat în 82,3% din cazuri, tratamentul cu antibiotice, pentru o durată de 6-15 zile, a determinat ameliorarea stării generale pentru 83,5% de bolnavi, dar 2,8% au avut o evoluție severă.

Estimativ, în cei 7 ani, pentru 499 bolnavi (considerând o medie de 15 zile de spitalizare pentru un bolnav), au fost necesare 7485 zile de spitalizare, cu un cost de 838.320 RON, adică 11,23 RON/zi, dacă se acceptă că toți pacienții au avut o formă clinică de gravitate medie.

BIBLIOGRAFIE

- Heuter AB, Langston KJ, Cathy E. Leptospirosis : a re-emerging zoonotic disease. *Vet Clin North Am* 2003, 33 : 791-807.
- *** *Human Leptospirosis : Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control*. WHO : International Leptospirosis Society (ILS) 2003, 1-107.
- Voiculescu MG (ed.). Leptospiroza. In : *Boli infecțioase*. vol. II. București : Ed. Medicală, 1990, 709-722.
- Tappero JW, Asford DA, Perkins BA. *Leptospira* species (Leptospirosis). In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R editors. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. vol. 2, 15th ed. Churchill-Livingstone, 2000, 2495-2501.
- Andreescu N, Filiu P. Leptospirozele umane în România, în perioada 1985-1994. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol* 1995 ; 2 : 131-134.
- Azoicăi D. Leptospirozele. In : Ivan A editor. *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*. Iași : Ed. Polirom, 2002, 658-669.
- Andreescu N. *Infecția umană cu leptospire*. Monografie. București : Ed. Național, 1998.

8. Zaki SR, Spiegel RA. Leptospirosis. In: Nelson AM, Horsburgh CR editors. *Pathology of Emerging Infections*. vol. 2. Washington DC: American Society for Microbiology, 1998, 73-92.
9. Faine S. Leptospirosis. In: Hausler WJ, Sussman M editors. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 9th ed. London: Arnold, 1998, 849-869.
10. Speelman P. Leptospirosis. In: Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. vol. I. McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001, 1055-1058.
11. Duca E, Bărhală M, Florescu E et al. Evoluția leptospirozei în județul Iași, în perioada 1988-1992. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol* 1993; 38 (1-2): 39-43.
12. Teodorovici G (ed.). Leptospirozele. In: *Epidemiologia bolilor transmisibile*. București: Ed. Medicală, 1978, 311-320.
13. Teodorovici G, Ivan A, Oană P et al. Importanța cunoașterii circumstanțelor epidemiologice pentru diagnosticul și profilaxia leptospirozelor umane. *Viața Medicală* 1967, 17 (1): 209-212.
14. Zitek K, Benes C. Longitudinal epidemiology of leptospirosis in the Czech Republic (1963-2003). *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 2005, 54: 21-26.

NOUȚĂȚI

INTERESUL IMUNOSUPRESIEI PRECOCE LA PACIENȚII CU BOALĂ CROHN

Recomandările actuale propun ca pacienții cu boală Crohn în fază de activitate să fie tratați inițial prin corticoterapie parenterală. O mare parte din pacienți devin corticodependenți sau corticorezistenți și dezvoltă reacții adverse la corticoterapie. Medicația imunosupresoare este utilizată în boala Crohn ca tratament de fond sau în caz de corticodependență/ corticorezistență. În caz de eșec al corticoterapiei sau medicației imunosupresoare se recurge la administrarea anticorpilor anti-TNF. Un studiu recent, randomizat, multicentric, cu participare internațională (Belgia, Olanda, Germania) în perioada mai 2001- aprilie 2004 a avut ca scop evaluarea răspunsului la terapia imunosupresorie la pacienții cu boală Crohn care nu au primit anterior tratament cu corticosteroizi, antimetaboliți sau anti-TNF. Au fost randomizați 133 pacienți la care s-a administrat o asociere de imunosupresoare (azathioprină 2-2,5 mg/kg/zi + 3 administrări anti-TNF 5 mg/kg) și respectiv, tratamentul convențional prin corticoterapie. În caz de toleranță bună, azathioprina s-a continuat pe toată durata studiului. În caz de intoleranță la azathioprină, s-a administrat metotrexat, în doză inițială de 25 mg/săptămână timp de 12 săptămâni, urmată de 15 mg/săptămână. Răspunsul s-a definit pe baza variației scorului CDAI (Crohn's Disease Activity Index). În caz de persistență a simptomelor sub tratament cu azathioprină sau metotrexat s-a asociat corticoterapie. Criteriul principal de răspuns a fost obținerea remisiunii în lipsa corticoterapiei la 26-52 săptămâni și fără tratament chirurgical. După 26 săptămâni 60 % pacienți tratați precoce cu imunosupresoare erau în remisiune, comparativ cu 35.9 % din grupul de control. Rezultate similare s-au înregistrat la 52 săptămâni: 61,5% vs 42,2%. Procentul de complicații severe a fost identic în cele două grupuri studiate (30,8% vs 25,3%). Acest studiu sugerează faptul că tratamentul imunosupresor precoce asociat este mai eficient decât tratamentul convențional prin corticoterapie, permițând scăderea utilizării corticosteroizilor în puseele de activitate ale bolii Crohn (D'Haens G et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial. *Lancet* 2008; 371: 660-667).

Oana Ionașcu

CERCETĂRI ANTROPOLOGICE ASUPRA UNUI LOT DE DEFICIENȚI AUDITIVI

Cornelia Rada¹, Adina Baci¹, Adriana Albu², L.L. Indrei³

Academia Română

¹ Institutul de Antropologie "Francisc I. Rainer" București

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

² Disciplina de Igienă și Sănătatea mediului

Facultatea de Medicină Dentară

³ Disciplina de Igienă și Igiena alimentației

ANTHROPOLOGICAL STUDY ON HEARING DEFICIT (Abstract). Professional training of hearing impaired persons is conditioned by the stage of psychic development and by educational level. **Material and method:** The study was carried out on a series of 142 children (87 girls and 55 boys) aged 12 to 17 years with hearing deficit from a special school for deaf-mutes. **Results:** The distribution of these children according to their parents being deaf-mutes or not, skills, constitution, intensity of voice was analyzed. The goal of this study is to demonstrate that students in these special schools have to get full support for participating in joint activities with hearing students. Such activities are favorable not only for developing mutual interests, but also for improving verbal expression in a new, pleasant, lively and instructive. **Key words:** ANTHROPOLOGY, HEARING LOSS

Formarea deprinderilor de muncă la deficienții de auz este condiționată de stadiul dezvoltării psihice, de nivelul cunoștințelor și diversitatea lor, cât și de specificul deficienței auditive. Are loc o pregătire pentru profesie. Urmărind procesul acestei pregătiri nu este lipsit de importanță a se ține seama de momentul instaurării deficienței (surdității, hipoacuziei, asurzirii). Deficienții de auz pot să-și formeze deprinderi specializate și să desfășoare activități obținând rezultate care nu-i pun în inferioritate față de persoanele auzitoare, să ajungă la creativitate. Ei pot să-și însușească profesii destul de variate, cum sunt cele de: strungar, lăcătuș, bobinator, instalator tehnico-sanitar, tehnician dentar, tinichigiu, tâmplar, croitor, zidar, zugrav, parchetar, sobar

etc. Nu trebuie să pierdem însă din vedere condițiile speciale în care are loc formarea și perfecționarea acestor deprinderi la deficienții de auz; de exemplu, rolul compo-nentei vizuale în realizarea imitației precum și faptul, că surdomutul dispune de o dezvoltare psihică mai limitată, comparativ cu auzitorul de aceeași vârstă. Introducerea activităților practice în școala specială generală pentru deficienții de auz constituie un progres al organizării procesului instructiv - educativ și în același timp un sprijin important pentru calificarea ulterioară într-o anumită profesie (1,2,3,4,5)

MATERIAL ȘI METODĂ

Am studiat un lot format din 142 de subiecți deficienți auditivi proveniți de la o

școală specială pentru surdomuți, din care 87 fete și 55 băieți, având vârste cuprinse între 12 și 17 ani. Acești subiecți au fost examinați medical, audiometric și antropologic (antropometric, dermatoglic, fiziologic etc.). De asemenea s-au folosit și mai multe categorii de teste psihosenzoriale, psihomotorii și perceptivo-motorii, de nivel mental, de aptitudini, de personalitate. Acestea au pus în evidență aptitudinile și alte particularități ale elevilor surdomuți luați în studiu, care vor constitui subiecte de analiză ale unor lucrări ulterioare. În lucrarea de față ne-am referit la tipul constituțional al lui Hipocrate, deși nu este un tip constituțional antropologic, ci unul psihologic. Acesta este preferat pentru deficienței de auz deoarece comunicarea cu aceștia este destul de dificilă, iar informațiile pe care le dau, de cele mai multe ori, sunt eronate.

Pentru recunoașterea vorbirii s-au folosit teste de articulare, a căror denumire este rău folosită pentru că nu este un test al articulării. Aceste teste sunt folosite frecvent în evaluarea calității telefoanelor sau a altor aparate de prelucrare a vorbirii (6).

Au fost folosite și teste, ca: „Minnesota Multiphasic Inventory” (M.M.P.I.), teste

proiective (Rorschach etc), „Make a Picture Story Test” (M.A.P.S.), testul Szondi ș.a. Răspunsurile date de către surzii supuși acelorași probe ca și auzitorii sunt de obicei mai sărace și mai puțin numeroase. Ele permit totuși aprecieri referitoare la nivelul dezvoltării psihice, la abilitatea vorbirii etc.

Pe baza utilizării testului neverbal de „Desen al figurii omenești” (tată, mamă, copii), Myklebust a arătat, că surditatea alterează procesele perceptivă și în general pe cele cognitive individuale, uneori, având consecințe deosebit de grave asupra acestora. În desenele copiilor surzi, care de obicei se aseamănă cu cele ale copiilor auzitori de vârstă mică, se observă că emoționalitatea se maturizează în mod lent.

Prin testul lui „Oseretschi” s-a urmărit motricitatea, făcându-se aprecieri asupra staticii generale, abilității manuale, dinamicii generale, vitezei mișcărilor simultane. Myklebust a ajuns la concluzia, că abilitatea manuală și sincinezile sunt egale la surzi și la auzitori, iar viteza și statica generală sunt inferioare la surzi (5). Surditatea sau hipoacuzia este întâlnită la copiii cu atetoză. Ea trebuie rapid diagnosticată, pentru a preveni apariția unor tulburări de limbaj (7).

TABELUL 1
Repartiția pe sexe a tipurilor constituționale

Tip constituțional	Sex feminin	Sex masculin	Total
Coleric			
Nr.	19	12	31
%	21,8	21,8	21,8
Flegmatic			
Nr.	14	7	21
%	16,1	12,7	14,8
Melancolic			
Nr.	14	9	23
%	16,1	16,4	16,2
Sanguin			
Nr.	40	27	67
%	46,0	49,1	47,2
Total			
Nr.	87	55	142
%	100,0	100,0	100,0

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Tabelul I evidențiază că temperamentul sanguin este cel mai des întâlnit atât la fete cât și la băieți, pe când cel flegmatic este cel mai rar întâlnit.

Tipologia psihologică a lui Hipocrate s-a făcut pe baza clasificării categoriale a temperamentelor (după Eysenck), conform căreia, fiecare temperament este caracterizat de anumiți parametri, după cum urmează:

- Sanguin: sociabil, vorbăreț, săritor, hazliu, vivacitate, spirit de grup, aptitudini de conducere;

- Flegmatic: pasiv, grijuliu, îngândurat, pașnic, controlat, demn de încredere, temperat, calm;

- Melancolic: întristat, anxios, rigid, sobru, pesimist, rezervat, nesociabil, liniștit;

- Coleric: reactiv, neastâmpărat, agresiv, excitabil, schimbător, impostor, optimist, activ (8).

Raportarea nuanțată la copil în funcție de particularitățile lui tipologice se face respectând principiul ritmului propriu de achiziții, care se referă la tratarea diferențiată a copiilor în funcție de maturizarea lor afectivă, la nivelul lor de dezvoltare psiho-motorie. Acționând conform acestui

principiu se realizează o creștere a receptivității copilului, a activismului, a participării și se obține astfel o cooperare eficientă (9).

Din tabelul II reiese că cei mai mulți elevi cu temperament sanguin au o intensitate a vocii medii. Intensitatea vocii este puternică mai ales la surdomuții colerici, dar și cei melancolici au, în cea mai mare parte, o voce slabă. Datele cuprinse în acest tabel au fost obținute prin acumetrie fonică, laringoscopie directă și indirectă și prin teste de articulare.

Din tabelul III se observă că cei mai mulți elevi cu un temperament sanguin (29,9%) preferă sportul și desenul. Dintre elevii cu temperament coleric, majoritatea preferă sportul și doar 3,2% dintre ei au abilități manuale. Plăcerea de a desena este întâlnită la majoritatea elevilor cu temperament flegmatic sau melancolic, dar mai ales la cei cu temperament melancolic (34,8%). Aceste preferințe ale elevilor cu deficiențe de auz, cu diferite temperamente, sunt aceleași cu cele descrise în literatura de specialitate pentru caracterizarea tipurilor constituționale respective. Datele din același tabel ne arată că multor elevi surdomuți ($\approx 30\%$) le place să deseneze.

TABELUL II
Distribuția intensității vocii în funcție de temperament

Temperament	Voce medie	Voce puternică	Voce slabă	Total
Coleric				
Nr.	9	16	6	31
%	29,0	51,6	19,3	100,0
Flegmatic				
Nr.	12	3	6	21
%	57,2	14,3	28,6	100,0
Melancolic				
Nr.	8	1	14	23
%	34,8	4,3	60,8	100,0
Sanguin				
Nr.	44	18	5	67
%	65,7	26,9	7,5	100,0
Total				
Nr.	73	38	31	142
%	52,1	26,8	21,1	100,0

TABELUL III

Distribuția aptitudinilor deficienților auditivi în funcție de tipul constituțional

Tip constituțional	Abilități manuale	Calculator	Colorat	Construcții	Dans	Desen	Matematică	Muzică	Sport	Total
Coleric Nr. %	1 3,2	6 19,4	3 9,7	1 3,2	1 3,2	7 22,6		2 6,5	10 32,3	31 100,0
Flegmatic Nr. %	4 19,0	2 9,5	3 14,3		2 9,5	6 28,6			4 19,0	21 100,0
Melancolic Nr. %	4 17,4	2 8,7	3 13,0		2 8,7	8 34,8			4 17,3	23 100,0
Sanguin Nr. %	12 17,9	8 11,9	4 6,0		4 6,0	20 29,9	1 1,5		18 26,9	67 100,0
Total Nr. %	21 14,8	18 12,7	13 9,2	1 7,0	9 6,3	41 28,9	1 7,0	2 1,4	36 31,6	142 100,0

TABELUL IV

Distribuția pe sexe a abilităților manuale ale elevilor din Școala de surdomuți Nr.2, București

Aptitudini	Sex feminin	Sex masculin	Total
Abilități manuale Nr. %	19 21,8	2 3,6	21 14,8
Calculator Nr. %	9 10,3	9 16,4	18 12,7
Colorat Nr. %	10 11,5	3 5,5	13 9,2
Construcții Nr. %		1 1,8	1 0,7
Dans Nr. %	8 9,2	1 1,8	9 6,3
Desen Nr. %	29 33,3	12 21,8	41 28,9
Matematică Nr. %		1 1,8	1 0,7
Muzică Nr. %	1 1,1	1 1,8	2 1,4
Sport Nr. %	11 12,6	25 45,4	36 24,6
Total Nr. %	87 100,0	55 100,0	142 100,0

TABELUL V

Repartiția pe sexe a deficienților de auz studiați în funcție de condiția de auzitor sau de surdomut a părinților

Sex	Mama	Tată auzitor	Tată surdomut	Total
F	Auzitoare Nr. %	56 77,8		56 77,8
	Surdomută Nr. %	1 1,4	15 20,8	16 22,2
Total Nr. %		57 79,2	15 20,8	72 100,0
M	Auzitoare Nr. %	39 78,0		39 78,0
	Surdomută Nr. %		11 22,2	11 22,0
Total Nr. %		39 78,0	11 22,0	50 100,0

Probele de desen ocupă un loc important în înțelegerea copiilor. Prin intermediul desenului se poate aprecia nivelul intelectual dar și personalitatea copilului. Limbajul copilului este sărac, astfel că desenul îl ajută să-și exteriorizeze emoțiile și sentimentele sale (valoarea expresivă). La rândul lor, detaliile acestor desene reprezintă elementele care l-au influențat pe copil în sens pozitiv sau negativ. În același timp, desenul, privit în ansamblu, reflectă personalitatea copilului (valoarea proiectivă). Desenul trebuie înțeles, ca o adevărată poveste, ce oferă informații în legătură cu relația copilului cu mediul înconjurător (valoarea narativă). El dezvăluie specialiștilor zonele profunde ale personalității copilului (valoarea asociativă) (7).

Aptitudinile s-au demonstrat pe baza reușitei în activitățile cuprinse în tabel, ținând cont de factorii comuni care există pentru fiecare categorie de aptitudine. Se poate afirma că diferențierile în dezvoltarea psihică între copilul surd și cel auzitor apar, mai pregnant, în perioada însușirii limbajului verbal ca mijloc de comunicare și

instrument operațional pe plan conceptual. Întârzierea învățării vorbirii, pierderea perioadei optime de însușire a limbajului măresc decalajul în dezvoltarea psihică între surd și auzitor. Acest decalaj, la surzii nedemutizați se manifestă pe tot parcursul vieții (8,10,11,12).

Din tabelul IV se observă că majoritatea fetelor (33,3%) au abilități manuale și preferințe pentru desen, pe când cei mai mulți băieți (43,6%) preferă sportul. De asemenea, constatăm că multor fete și băieți cu deficiențe de auz le place să deseneze. Surdul este un scrutător (observator), din necesitate, ceea ce explică exactitatea și bogăția detaliilor din desenele lui. Aprecierile asupra abilității manuale s-au făcut pe baza testului lui „Oseretschi”.

Din tabelul V se observă că fetele și băieții proveniți din părinți auzitori, precum și cei proveniți din părinți surdomuți sunt în proporții aproximativ egale. De asemenea, se constată că majoritatea copiilor surdomuți ($\approx 80\%$) au ambii părinți auzitori și doar $\approx 20\%$ provin din părinți surdomuți.

Este de subliniat faptul că cea mai mare parte a copiilor surzi se nasc și trăiesc în familii de auzitori, în care nici un membru din entourage nu cunoaște limbajul gestual și nu are experiență în munca cu surzii. Până la urmă se vor crea anumite posibilități de comunicare prin semne între părinții auzitori și copilul surd. Această comunicare este însă limitată, foarte săracă și cu consecințe negative asupra dezvoltării capacităților psihice și a bazelor formării personalității copilului cu disfuncție auditivă. Pentru surzii din familiile de auzitori "izolarea lingvistică" constituie punctul critic cu repercusiuni negative atât în socializare cât și pe plan intelectual și afectiv (6,13,14).

CONCLUZII

Această lucrare face parte dintr-un studiu mai amplu care încearcă să evidențieze că deficienții auditivi nu alcătuiesc un tot unitar din punct de vedere antropologic, medical și psihologic. Ei constituie o colectivitate ce aparține societății, caracterizată prin anumite trăsături impuse de deficiența de auz, dar, totodată fiecare individ are caracteristicile sale. Prin instalarea unui deficit de auz se produc modificări în activitatea individului care duc la perturbarea relațiilor cu lumea înconjurătoare. Cercetările antropologice ar putea acorda o atenție deosebită atitudinii lor particulare față de infirmitatea proprie și adaptării la

situația morbidă. Studiile antropologice pot găsi soluții pentru compensarea lipsei de comunicare a deficienților auditivi adaptând cantitatea mare de informație și de stimuli externi pe care aceștia o primesc la particularitățile lor constituționale, psihologice și la condițiile sociale și de mediu în care trăiesc (15,16).

O inadaptare determinată de deficiența de auz își va prelua caracteristicile de conținut atât din sfera particularităților deficientului auditiv ce urmează să se adapteze (vârsta copilului, nivelul de dezvoltare, nivelul de aspirație etc.), cât și din sfera particularităților ambianței existențiale (a mediului în care este "amplasat" sau în care urmează a se integra funcțional entitatea de adaptat) (17).

Dacă avem în vedere că atât deficientul de auz cât și mediul său existențial sunt realități aflate într-un neîntrerupt proces de transformare, ne dăm seama că fenomenele de inadaptare țin de individ și sunt relative și variabile. Nu este permis să se procedeze la evaluări definitive, rigide și nerevizuibile. În condiții determinate, un deficient de auz poate să-și depășească situația de inadaptare. Această colectivitate a deficientilor de auz pentru a putea fi înțeleasă și ajutată trebuie abordată interdisciplinar, cu toată metodologia antropologică: somatometrică, constituțională, psihică, socială, socio-culturală.

BIBLIOGRAFIE

1. Blacking J. *The Anthropology of the Body*. London: Academic Press, 1977.
2. LeBreton D. *Antropologia corpului și modernitatea*. Timișoara: Ed. Amarcord, 2002.
3. Coombe RJ. Encountering the postmodern: new directions in cultural anthropology. *Can Rev Sociol Anthropol* 1991; 28 (2): 188-205.
4. Pufan C. *Probleme de surdo-psihologie*. vol. 1. București: Ed. Didactică și Pedagogică, 1994.
5. Pufan C. Constituția surdopsihologiei ca ramură a psihologiei deficientilor. *Revista de Psihologie* 1965; 1: 89-92.
6. Stănică I, Popa M. *Elemente de psihopedagogia deficientilor de auz*. București: Ed. "Universul" S.A., 1994.
7. Albu C, Albu A, Vlad TL, Iacob I. *Psihomotricitatea*. Iași: Ed. Institutul European, 2006.

8. Popescu-Neveanu P, Zlate M, Crețu T. *Psihologie*. București: Ed. Didactică și Pedagogică, 1995.
9. Ataman T. *Otologie*. București: Ed. Tehnică, 2002.
10. Merleau-Ponty M. *Phenomenology, Language and Society*. London: Heinemann, 1974.
11. Verza E. *Psihopedagogie specială*. București: Ed. Didactică și Pedagogică, 1995.
12. Webster A, Wood D. *Children with Hearing Difficulties*. London: Cassell Educational Ltd, 1989.
13. Knapp M. *Essentials of Nonverbal Communication*. New York: Holt, Rinehart and Winston, 1980.
14. Mayberry R. The critical period for language acquisition and the deaf child's language comprehension: a psycholinguistic approach. *Bull Audiophonol* 1998; 14: 349-360.
15. Baci A. Anthropological variability of the causes of deafness. Book of Abstracts and Programme, IUAES-Inter-Congress, Pardubice, 2005, 12.
16. Baci A, Guja C. The influence of sounds on the human organism. Mega Urbanization, Multi-ethnic Society, Human Right and Development, IUAES Inter-Congress, Calcutta, 2004, 42.
17. Popescu G, Pleșa O. *Handicap, readaptare, integrare*. București: Ed. Pro Humanitate, 1998, 11-150.

NOUTĂȚI

INFECȚIILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL ÎN TIMPUL COPILĂRIEI ȘI RISCUL PENTRU AFECȚIUNI PSIHOTICE ULTERIOARE

Dalman C et al., de la Departamentul de Epidemiologie Psihiatrică al Institutului Karolinska, Stockholm, Suedia, au efectuat un studiu de cohortă pe un număr de 1,2 milioane copii suedezi născuți între 1973 și 1985, cu scopul de a investiga dacă există un risc crescut pentru schizofrenie și alte psihoze non-afective la subiecții care au suferit infecții bacteriene sau virale în perioada copilăriei. 2.435 de copii cu vârste între 0 și 12 ani au fost spitalizați pentru infecții bacteriene ale SNC și 6.550 pentru infecții virale. 2.269 subiecți au fost spitalizați pentru afecțiuni psihotice non-afective începând cu vârsta de 14 ani, iar 23 dintre aceștia au fost diagnosticați cu infecții ale SNC în copilărie. Vârsta la debutul psihozei s-a situat, cel mai frecvent, între 18 și 26 ani. Rezultatele grupului de cercetători au arătat că riscul pentru psihoze non-afective a fost legat de infecțiile SNC cu virus urlian (RR = 2,7) și citomegalovirus (RR = 16,6). Nu s-a găsit nici o asocieră cu infecțiile bacteriene (Dalman C, Allebeck P, Gunnell D et al. Infections in the CNS during childhood and the risk of subsequent psychotic illness: a cohort study of more than one million Swedish subjects. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 59-65).

Mioara Matei

EPIDEMIOLOGIA ȘI CAUZELE NAȘTERII PREMATURE

Nașterea prematură este considerată cauza principală pentru morbiditatea și mortalitatea perinatală în țările dezvoltate. Frecvența nașterilor premature este de 12-13% în SUA și de 5-9% în alte țări dezvoltate, spre deosebire de alte zone unde s-au înregistrat creșteri în special pe seama indicațiilor medicale sau în cazul sarcinilor multiple, concepute artificial. Motivele medicale cele mai frecvente pentru care se recomandă declanșarea prematură a sarcinii sunt pre-eclampsia sau eclampsia și oprirea creșterii de cauză intrauterină. Nașterea care survine după un travaliu spontan înainte de termen, sau în cazul ruperii premature a membranelor constituie împreună un sindrom cu cauze multiple, care includ procesul infecțios sau inflamator, afectarea vasculară și distensia uterină. Factorii de risc pentru nașterile spontane înainte de termen includ o naștere prematură în antecedente, rasa neagră, boala periodontală și un indice de masă corporală mic al mamei. Afectarea cervicală și concentrațiile crescute de fibronectină cervicală/vaginală și fetală sunt considerați factorii predictivi cei mai puternici pentru o naștere prematură (Goldenberg RL, Culhane JF, Jay D Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84).

F.D. Petrariu

REZULTATELE DIAGNOSTICULUI ETIOLOGIC ÎN SINDROAME CLINICE COMPATIBILE CU BORRELIOZA ACUTĂ ȘI CRONICĂ

Tatiana Persecă, Alina Feder, G.B. Molnar

Institutul de Sănătate Publică „Prof. Dr. Iuliu Moldovan” Cluj Napoca

RESULTS OF ETIOLOGIC DIAGNOSIS IN CLINICAL SYNDROME CONSISTENT WITH ACUTE AND CHRONIC BORRELIOZIS (Abstract): Borreliosis is a multisystem infection, which in the absence of adequate diagnosis and clinical management, may develop towards various clinical forms of chronic pathology. Due to the heterogeneity of clinical manifestations it is known under more names: erythema migrans, Lyme disease, neuroborreliosis etc. **Material and method:** Taking into account the present interest and the weight in pathology of syndromes consistent with the suspicion of a *Borrelia* spp. infection, since 2002 we applied in current practice the investigation of this etiology. There have been investigated 481 subjects, clinically suspected of *Borrelia* spp. infection that had historical risk of tick bite and cases of serous meningitis, after exclusion of usual etiology. Tests were performed on ELISA kits with standardised immunoreagents and recently, for result validation, on Western immunoblot kits (WB). **Results:** Our results revealed the *Borrelia* etiology in 32% of cases (27.96-36.29% CI=95%) at the screening, value expressed by the persistent positivity of the specific immunoglobulins (Ig) IgM (80.5%) and IgM+IgG (19.5%). Historic infection, represented exclusively by IgG positivity, was present in 8.6% (5.87-11.98% CI=95%) from the cases that were negative for IgM (68%, 63.71-72.04%, CI=95%). This weight is superposable with the results obtained in investigating a comparable sample of healthy individuals (193 subjects with 6.74% historical IgG, 3.79-10.96%, CI=95%). Based on these results, it can be considered that ELISA procedure is useful and of reliable prognosis value for screening the *Borrelia* spp. etiology, the next step, taking into account the higher sensitivity of WB, being WB procedure which is useful for confirmation of ELISA positive cases and for treatment efficiency surveillance. The results prove that *Borrelia* spp. infections are a public health issue, which due to the diversity of clinical manifestations and diagnosis difficulties need repeated and complex laboratory investigations. **Key words:** BORRELIA SPP., ELISA, WB

Borrelioza Lyme, ale cărei semne clinice au fost raportate în urmă cu 100 ani, a fost recunoscută ca atare numai în 1975 când un grup de cazuri similare de artrită au fost semnalate la o colectivitate de copii, în localitatea Lyme, Connecticut. Sindromul observat a fost denumit „artrita Lyme”, în scurt timp cercetările ducând la asocierea și a altor simptome, neurologice și cardiace pacienților cu artrita Lyme; afectarea mai multor sisteme a determinat schimbarea denumirii „artrita Lyme” în „boala Lyme” (1,2,3).

Cunoscută sub diferite denumiri: Borrelia Lyme, *Borrelia burgdorferi*, neuroborreliosis, erythema migrans, boala Lyme are ca și agent cauzal o spirochetă descoperită în 1981 de către Willy Burgdorfer și identificată ca un tip nou de *Borrelia* spp., numită *Borrelia burgdorferi* (4,5). Vectorul este căpușa, *Ixodes scapularis* și *Ixodes pacificus* în U.S., *Ixodes ricinus* în Europa, *Ixodes persulcatus* în Asia și Rusia. Nu toate căpușele sunt infectate cu *B. burgdorferi*. Boala Lyme este cea mai prevalentă infecție

umană transmisă de artropode, din nordul Europei, America de Nord și Asia temperată. Prevalența căpușelor infectate cu *Borrelia burgdorferi* și incidența bolii Lyme sunt mai mari în Europa de Est și mai mici în Europa de Vest. Pe baza datelor disponibile, cea mai crescută incidență raportată de Borrelia Lyme este în centrul Europei cu valori estimate la 206 cazuri la 100000 de loc. în Slovenia conform rapoartelor de laborator și 135 cazuri la 100000 de loc. în Austria, cu două picuri privind vârsta între 5-9 ani și 50-54 ani. În privința sexului se pare că femeile sunt mai afectate decât bărbații (6). Dintre cele 11 genospecii de *Borrelia*, numai trei: *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii* și *Borrelia afzelii* sunt implicate în etiologia bolii Lyme în centrul și estul Europei (7). Date despre frecvența bolii Lyme în România nu avem deoarece nu se face raportarea acestei infecții.

Singurul semn care face sigur diagnosticul clinic este erythema migrans alte semne și simptome au o mai mică valoare de diagnostic. Borrelia Lyme, este o boală multisistemică, care dacă nu este identificată și tratată la scurt timp după debut, poate deveni o infecție cronică (8).

Evoluția bolii cunoaște trei stadii: stadiul I – boala precoce localizată. După o incubatie de 3-30 zile de la data mușcăturii, apare erythemas migrans, leziune care netratată persistă 4-6 săptămâni, având un diametru în medie de 10 cm. Este necesar căpușa să paraziteze cel puțin 24 ore gazda pentru a transmite *B. burgdorferi*. Frecvent numai 30-50% dintre pacienții cu boala Lyme își vor aminti o mușcătură de căpușă, astfel că absența unui istoric de expunere nu elimină posibilitatea boreliozei (3,5,9); stadiul II – boala precoce diseminată, apare la săptămâni sau luni după mușcătura de căpușă, simptomele incluzând manifestări neurologice și cardiace. Pot fi prezente cefaleea, redoarea cefei, pierderi de memo-

rie, paralizii unilaterale sau bilaterale de nerv facial, radiculopatie dureroasă și leziuni ale nervilor centrali și periferici. Un mic procent 1-8% dintre pacienții cu borelioza pot dezvolta simptome cardiace, care pot fi primul semn recunoscut de boală Lyme; stadiul III – boala tardivă sau cronică, apare la interval de luni sau ani după mușcătură, cu manifestări în special musculoscheletale, artrita fiind cea mai frecventă manifestare a acestui stadiu, pe lângă aceasta putând să mai apară neuroborrelia terțiară sau manifestări neurologice ale stadiului III. Recent mai multe manifestări neurologice au fost asociate cu *B. burgdorferi*, incluzând encefalomielopatia progresivă, polinevrita, vasculita cerebrală, nevrita optică, tulburări mentale. Simptomele neurologice asociate boreliozei Lyme au fost observate la aproximativ 15% dintre pacienții cu afecțiune confirmată. Simptomele neurologice sunt prezente la pacienții netratați în primele 2-3 luni de boală (3).

MATERIAL ȘI METODĂ

Având în vedere actualitatea și prevalența în patologie a sindroamelor compatibile cu suspiciunea unei infecții cu *Borrelia* spp., din 2002 am implementat în practica curentă investigarea acestei etiologii. În intervalul de timp 2004-2006 au fost investigate 481 persoane cu suspiciunea clinică a unei infecții cu *Borrelia* spp., persoane cu antecedente de risc prin mușcătură de căpușă sau cu diferite manifestări clinice de borelioza și cazuri de meningită seroasă, acestea din urmă, după excluderea etiologiilor obișnuite. Cazurile au provenit de la clinica de boli infecțioase, clinica de boli neurologice și clinica de boli dermatologice precum și la solicitare.

Diagnosticul etiologic, pe baza recomandărilor CDC, a fost efectuat prin test ELISA (truse Virotech și Behring) urmat de un test mult mai specific, de confirmare Western immunoblot (WB). Unele rezultate

au fost confirmate și prin teste efectuate în laboratoare de referință.

Pentru studiul infecției anamnestice la cazuistica infirmată ca și borelioză acută, am testat și un lot de 193 persoane clinic sănătoase.

REZULTATE

Rezultatele noastre (fig. 1) au evidențiat prin testul screening, într-un procent semnificativ crescut dintre cazuri, 32% etiologia cu *Borrelia* (27,96-36,29% CI=95%), procent exprimat prin pozitivitatea persistentă a imuglobulinelor (Ig) IgM specifice

(80,5%) și a Ig M+IgG specifice (19,5%). Infecția anamnestică, reprezentată exclusiv de IgG, a fost prezentă la 8,6% dintre cazurile negative la IgM (5,87-11,98% CI=95%). Această pondere este superpozabilă cu rezultatele obținute la investigarea unui eșantion comparativ de populație sănătoasă (193 persoane cu 6,74% IgG anamnestice, 3,79-10,96%, CI=95%), diferența fiind ne-semnificativă statistic; $\chi^2=0,216$ ($p>0,05$).

În ceea ce privește repartitia pe sexe, implicarea acestora a fost aproape egală, 58% fiind femei și 42% bărbați. Diagnos-

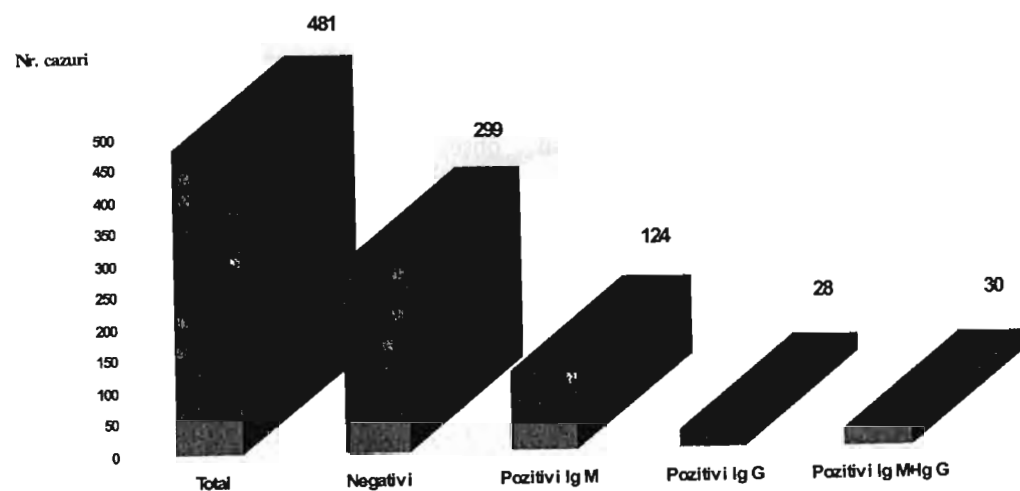


Fig. 1. Rezultatele testelor ELISA

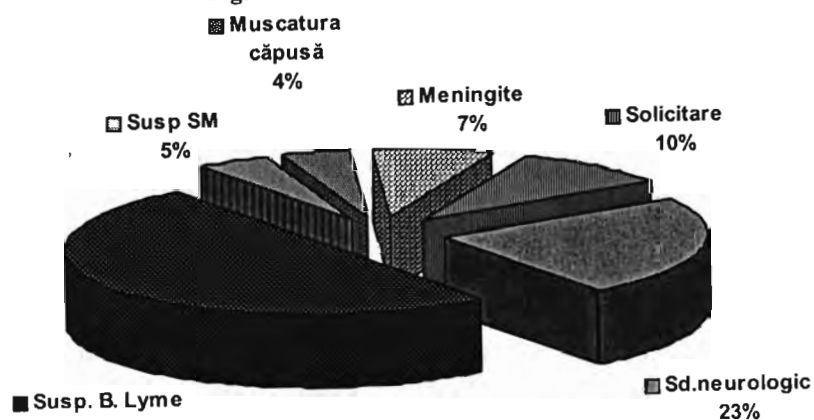


Fig. 2. Distribuția cazurilor pe categorii de diagnostic clinic

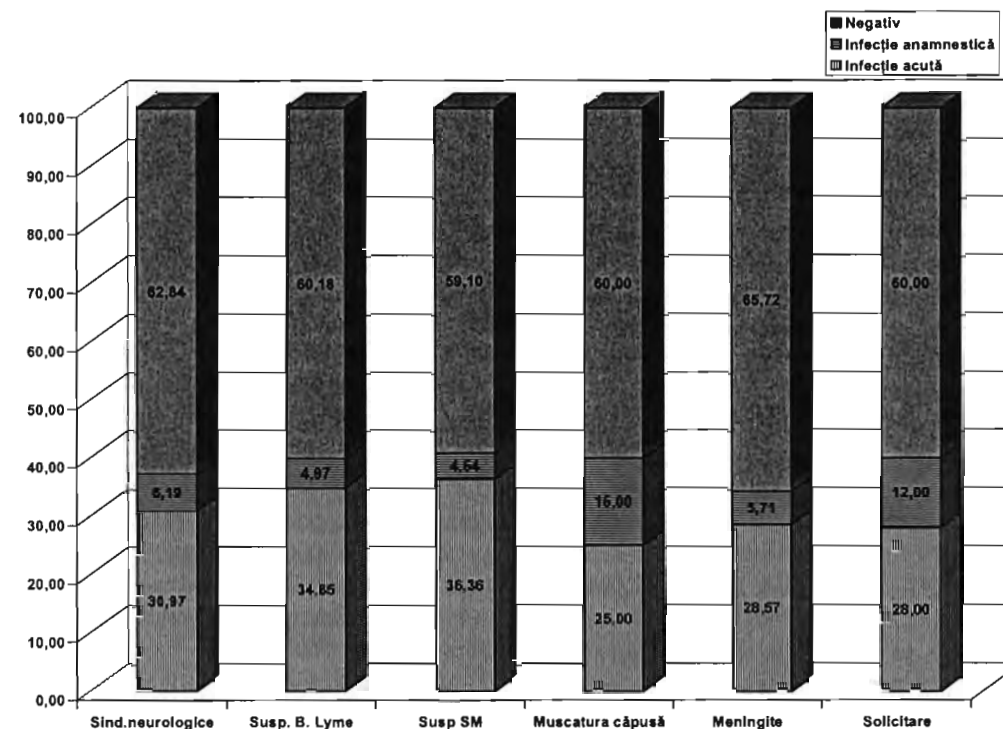


Fig. 3. Tipuri de infecție cu *B. burgdorferi* pe categorii clinice (%)

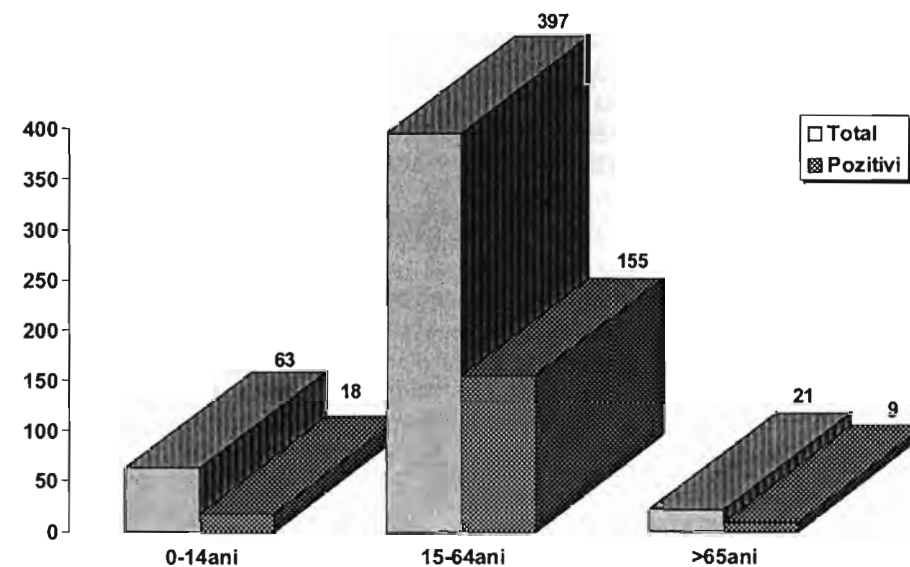


Fig. 4. Repartiția cazurilor pozitive pe grupe de vârstă

ticul suspiciunii clinice de infecție cu *B. burgdorferi* la pacienții investigați a fost grupat în 6 categorii (fig. 2): sindrom neurologic compatibil (113 cazuri), scleroza

multiplă (22 cazuri), meningită seroasă (35 cazuri), boala Lyme (241 cazuri), mușcătură de căpușă în antecedente (20 cazuri), respectiv testare la solicitare (50 cazuri).

Cele două tipuri de infecție acută și anamnestică, în funcție de categoriile clinice pot fi observate în fig. 3.

Repartiția cazurilor pe grupe de vârstă și prezența infecției la aceste grupe se poate urmări pe graficul alăturat, unde se observă că grupa de vârstă cea mai bine reprezentată a fost 15-64 ani cu 397 cazuri din care 155 pozitive (fig. 4).

Diagnosticul de confirmare s-a efectuat prin testare Western blot a 58 seruri. Din 30 seruri pozitive pt. IgM - ELISA, pe WB s-au confirmat 22, existând o neconcordanță la 8 seruri, iar 5 seruri pozitive pentru IgM+IgG și 6 pozitive IgG pe ELISA s-au confirmat 100% pe WB. Din 14 serurile negative pe ELISA la 4 dintre ele WB a confirmat prezența infecției.

Din 55 seruri (excluzând 3 care au dat reacție încrucișată cu EBV) la 43 seruri-78,18% (65,86-87,61% CI=95%) a existat concordanță de diagnostic etiologic între ELISA și WB, la 21,8% (12,39-34,14% CI=95%) concordanța fiind absentă (tab. I).

Interpretarea rezultatelor testării WB a fost făcută conform recomandărilor producătorului, în funcție de antigenele aplicate pe benzile de nitroceluloză, respectiv de intensitatea reacției, benzile având aplicați markeri specifici pentru serologia IgM ex. OspC (p23), p83, BmpA importanți pentru manifestările precoce ale borreliozii și pentru serologia IgG ex. VlsE, BBA36,

TABELUL I
Concordanța dintre testările ELISA și Western blot

	ELISA +	WB +	Coef. corelație
Ig M	30	22	0,73
Ig G	6	6	1
IgM+IgG	5	5	1
Negativi	14	10	0,71

BB0323, Crasp3 markeri specifici infecției diseminate. Clasele de imunoglobuline au fost analizate separat, interpretarea lor s-a făcut împreună (M+G).

Din totalul serurilor confirmate pe test WB, 56,75% dintre pacienți se aflau în stadiul de boală precoce iar 43,24% în stadiul de boală diseminată, stadiul stabilindu-se pe baza asocierilor dintre proteinele antigenice.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Pe baza rezultatelor obținute, considerăm că tehnica ELISA este utilă și cu valoare prognostică bună pentru primul triaj al investigării etiologiei cu *Borrelia spp.*, pasul următor prin testare WB fiind oportun în confirmarea cazuisticii ELISA pozitive, respectiv în supravegherea eficienței terapeutice, ținând cont de sensibilitatea mai crescută a WB (în cazul nostru testul WB a fost mai sensibil decât ELISA, depistând 4 seruri pozitive pe care testul ELISA le-a omis).

Pentru un diagnostic corect al infecției trebuie să se țină cont de câteva principii generale:

- răspunsul imun în boala Lyme nu urmează întotdeauna cursul clasic din alte boli infecțioase,
- este diferit la persoane cu aceeași simptomatologie sau stadiu,
- poate fi slab sau absent în stadiu precoce al bolii sau după tratament cu antibiotice,
- anticorpii persistă luni sau ani după o infecție netratată sau tratată cu succes, seroreactivitatea singură neputând fi utilizată ca marker al bolii active,
- nici o activitate serologică pozitivă, nici un istoric de boală Lyme în antecedente nu garantează că o persoană are imunitate protectivă, reinfectia cu *B. burgdorferi* fiind dovedită,
- interpretarea rezultatelor serologice trebuie să includă întotdeauna tabloul cli-

nic, date epidemiologice și alte examinări paraclinice (7,10).

În concluzie rezultatele obținute dovedesc că infecția cu *Borrelia spp.* este o

problemă de sănătate publică, care prin diversitatea manifestărilor sale clinice și dificultățile diagnosticului etiologic necesită investigații repetate și complexe de laborator.

BIBLIOGRAFIE

1. Steere AC. Lyme borreliosis in 2005, 30 years after initial observation in Lyme Connecticut. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118 (21-22): 625-633.
2. O'Connell S, Granstrom M, Gray JS, Stanek G. Epidemiology of European Lyme borreliosis. *Zbl Bakt* 1998; 287: 229-40.
3. White DJ. Borrelioza Lyme. In: Palmer SR, Soulsby EJJ, Simpson DIH editors. *Zoonoze*. București: Ed. Științelor Medicale, 2005, 144-156.
4. Johnson RC, Schmid GP, Hyde FW, Steigerwald AG, Brenner DJ. *Borrelia burgdorferi* sp. nv.: etiologic agent of Lyme disease. *Int J Syst Bacteriol* 1984; 34: 496-497.
5. Meyerhoff J. *Lyme Disease*. <http://www.emedicine.com>
6. Smith R, Takkinen J. Lyme borreliosis: Europe-wide coordinated surveillance and action needed? *Eurosurveillance* 2006; 11 (6): 060622.
7. Wilske B et al. MIQ 12 2000 *Lyme Borreliosis*. <http://pollux.mpk.med>.
8. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2004; 363 (9412): 901.
9. *** *Lyme Disease*. <http://cdc.gov.ncidod>.
10. *** *Diagnosis of Lyme Disease*. <http://textbookofbacteriology.net/Lyme.html>.

NOUTĂȚI

EFECTE ADVERSE ASOCIATE UTILIZĂRII CLORHEXIDINEI

Într-un studiu clinic ce a urmărit eficiența terapiei parodontale la adulții vârstnici cu diabet zaharat, autorii au raportat efecte adverse survenite consecutiv utilizării gluconatului de clorhexidină pentru clătiri orale. Studiul a fost realizat pe pacienți cronici cu diabet zaharat (hemoglobina A(1c) $\geq 8,5\%$ și boală parodontală. Terapia a inclus detartraj, spălături orale cu clorhexidină 0,12% efectuate în timpul detartrajului ultrasonic și utilizarea spălăturilor orale cu clorhexidină la domiciliu. Din cei 140 subiecți incluși în studiu, 44 (31%) au prezentat efecte adverse, cele mai comune fiind: modificări ale gustului, colorări dentare, gură dureroasă, iritații ale limbii și wheezing sau scurtarea respirației, ultimul aspect fiind semnalat anterior utilizării clorhexidinei. Efectele adverse s-au raportat numai la subiecții cu indicii de masă corporală mai mare de 30. Acestea sunt prezente la subiecții care utilizează clorhexidina pentru clătiri orale. Cele mai frecvente efecte adverse (modificări ale gustului, colorări dentare) au fost rezolvate de pacienți prin efectuarea de clătiri sporadice ale cavității orale cu clorhexidină și aplicarea mijloacelor de profilaxie dentară. Nu au fost raportate efecte secundare grave. Medicii trebuie să informeze pacienții care utilizează clătirile orale cu clorhexidină asupra posibilelor efecte secundare. Este necesară monitorizarea atentă a efectelor secundare constatate la pacienții care utilizează clorhexidina. (McCoy LC, Wehler CJ, Rich SE, Garcia RI, Miller DR, Jones JA. Adverse events associated with chlorhexidine use: results from the Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Am Dent Assoc* 2008; 139 (2): 178-183).

Irina Grădinaru

CERCETĂRI EPIDEMIOLOGICE, RETROPROSPECTIVE, MULTIDISCIPLINARE, ASUPRA PREVALENȚEI CAZURILOR DE SPONDILITĂ ANCHILOZANTĂ, COMPARATIV ÎN ROMÂNIA ȘI JUDEȚUL IAȘI, ÎN PERIOADA 1990-2006

Mioara-Maria Țigău¹, Alina Manole², M. Manole³, Mihaela Trifan³

¹ Spitalul Clinic de Recuperare Iași

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină

² Disciplina de Asistență Primară a Stării de Sănătate și Epidemiologie

³ Disciplina de Sănătate Publică și Management

MULTIDISCIPLINARY RETROPROSPECTIVE EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH REGARDING THE PREVALENCE OF ANKYLOSING SPONDYLITIS, COMPARATIVELY IN ROMANIA AND IASI COUNTY, BETWEEN 1990-2006 (Abstract): During the period of study, the prevalence of ankylosing spondylitis (AS) cases values varied between 5.65‰ in 1994 and 3.96‰ in 1999. **Results:** Are close to those obtained in the national research in 1989 (5.29‰) and 1997 (6.34‰). The sample of 6894 cases registered a prevalence of 28.86% in the 35-44 age groups with a decreasing trend, and 0.07% in ≥85 age group. Males' prevalence was of 84.08%, comparatively with females (15.91% from total cases). Difference between residence areas had not statistic significance. In Iasi County, AS prevalence had increased values in all 17 years of study period, greater and often double that those at national level, and also greater than every county from Moldavia and one from the Western Romania. Demographical structure, variations, and those occupational, ecological, economical, educational could explain this situation. **Conclusion:** Ankylosing spondylitis is included among the major problems in order to promote community health, taking into account its clinical epidemiological characteristics. **Key words:** ANKYLOSING SPONDYLITIS, MULTICAUSAL ETIOLOGY, EPIDEMIOLOGY, PREVALENCE

Prin răspândire, polimorfismul clinic și epidemiologic, etiologia multifactorială, implicațiile negative, medicale și socio-economice, SA se situează între problemele de larg interes, pluridisciplinar, care privesc sănătatea populațională (1,2,3,4,5,6).

Numeroase studii clinico-epidemiologice au adus rezultate care pledează pentru etiologia multifactorială a SA, acceptând că, pe lângă amprenta genetică, evidențiată prin prezența markerilor pentru antigenul de histocompatibilitate HLA-B27, pot interveni cu rol de stimulare a inducerii bolii și unii dintre numeroșii factori biologici și

fizico-chimici care se găsesc în mediul ambiant (7,8,9,10,11,12).

MATERIAL ȘI METODE

Cercetările au inclus informațiile obținute prin serviciile de statistică ale Autorităților de Sănătate Publică județene, Centrul Național pentru organizarea și asigurarea sistemului informațional și informatic în domeniul sănătății, al Ministerului Sănătății Publice și prin anchetele clinico-epidemiologice, special realizate. Metodele de culegere, prelucrare și interpretare a informațiilor au fost epidemiologice, statistice, ma-

Cercetări epidemiologice asupra prevalenței cazurilor de spondilită anchilozantă

tematice și computerizate.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. Prevalența în județul Iași. Pe durata celor 17 ani de studiu epidemiologic, retroprospectiv, prevalența pentru cazurile de SA a înregistrat valori care au variat între, cea mai mică, în anul 1999 (3,96‰) și cea mai mare, în anul 1994 (5,65‰).

Diferențele anuale ale prevalenței SA nu au fost semnificative statistic ($p \geq 0,05$), dovadă existența unui fond de morbiditate relativ constant și apropiat de rezultatele obținute în cercetările naționale din anul 1989 (5,29‰) și 1997 (6,34‰) (fig. 1).

Cele 6894 cazuri de SA, cumulate în cei 17 ani luați în studiu, s-au repartizat, în

ordinea descrescătoare a valorilor de prevalență, de la 28,86% din total, la grupul 35-44 ani; 22,70% la 45-54; 21,11% - 25-34; 13,04% la 15-24; 10,08% la 55-64; 3,01% la 65-74; 1,08% la 75-84 și 0,07% la grupul de vârstă ≥ 85 ani.

Este evident că vârsta joacă un rol important în apariția și evoluția SA, iar faptul că cele mai afectate au fost grupurile active din punct de vedere socio-economic (25-54 ani) evidențiază, cu semnificație ($p < 0,05$), impactul negativ determinat de această maladie, asupra individului, familiei și societății (fig. 2).

2. Repartiția pe sex a valorilor de prevalență înregistrate în studiul nostru, arată o predominanță, puternic semnificativă ($p <$

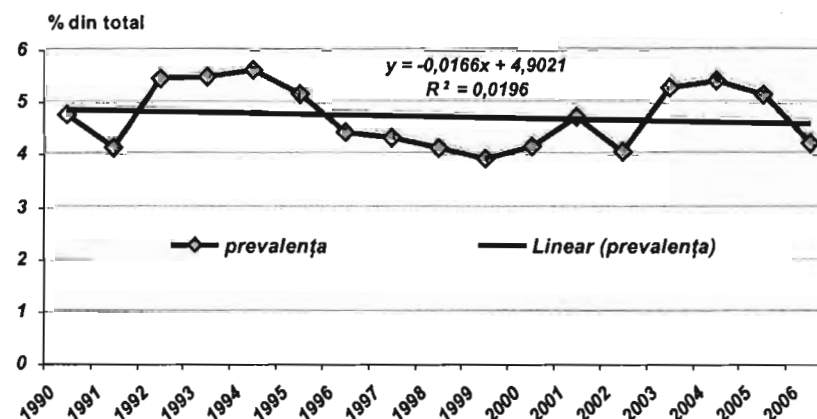


Fig. 1. Evoluția anuală a prevalenței cazurilor de spondilită anchilozantă, în județul Iași, în perioada 1990-2006

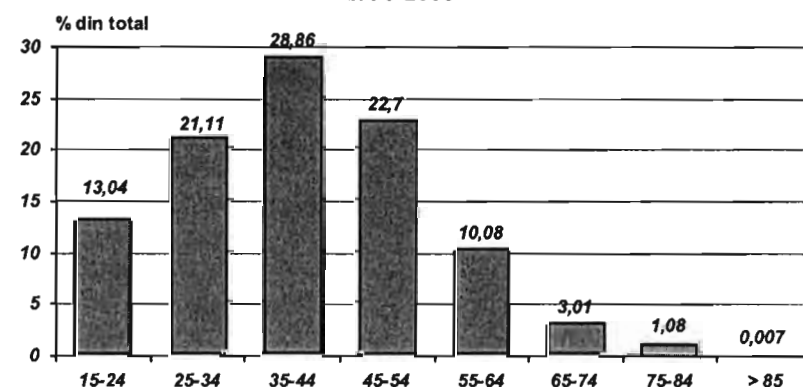


Fig. 2. Distribuția pe grupuri de vârstă, cumulativ pentru perioada de 17 ani luați în studiu, în vederea evaluării prevalenței cazurilor de spondilită anchilozantă, în județul Iași, în perioada 1990-2006

0,001) a sexului masculin, față de feminin. Acest aspect este evident atât în analiza anuală, cât și cumulativ, pentru cei 17 ani la care ne referim.

Diferențele anuale, pentru același sex, fiind nesemnificative ($p > 0,05$), însă devin deosebit de evidente între cele două sexe. Astfel, pentru sexul masculin, în toți cei 17 ani, valorile (% din total cazuri) au oscilat în jurul a 0,81 și 0,87%, iar pentru feminin, între 0,13 și 0,18% (fig. 3).

3. *Repartiția pe medii* a valorilor de prevalență a evidențiat diferențe, în favoarea mediului urban, fără însă ca acestea să aibă semnificație statistică ($p > 0,05$), în fiecare dintre cei 17 ani luați în studiu. Excepții apar în anii 1994 cu 0,67% în urban față de 0,33% în rural și 1997, cu 0,73% și, respectiv, 0,27%.

Această relativă „uniformizare” a valorilor de prevalență între medii, se poate explica prin efectele multiple ale unei perioade lungi de mixare între urban și rural, fenomen de altfel în plină desfășurare.

4. *Evaluări comparative ale prevalenței spondilozei anchilozante în România și județul Iași.* Cercetările retroprospective, efectuate în perioada 1990-2006, au evidențiat raportarea, pentru acest interval, în Româ-

nia, a 90976 cazuri cu o prevalență de 4,21‰, iar media anuală de 0,24‰. În județul Iași, prevalența cazurilor de SA a înregistrat valori care le-au depășit, întotdeauna, pe cele de la nivel național. În județul Iași, în 7 din 17 ani, prevalența a depășit 5‰, iar în 9 ani, a fost de peste 4‰.

Pentru întreaga perioadă, prevalența a avut valori de 4,21 la nivel național, față de 5,11‰ la cel al județului Iași. Media anuală la 100.000 locuitori a fost de 0,24 pentru țară și de 5,0 pentru județul Iași, diferența fiind puternic semnificativă ($p < 0,001$) (fig. 4).

5. *Analiza de tip epidemiologie comparată a valorilor prevalenței cazurilor de spondilită anchilozantă în județul Iași și alte 7 județe din Moldova.* Pentru perioada de 17 ani luați în studiu, cumulativ, valorile de prevalență au ierarhizat cele 8 județe din Moldova, situându-l pe primul loc (raportat la 100.000 locuitori), județul Iași (85,11), urmat, în ordine descrescătoare, de: Vrancea (73,35); Botoșani (62,18); Galați (50,88); Neamț (43,96); Vaslui (34,30); Suceava (27,38); Bacău (24,73) (fig. 5).

Cauzele acestor diferențe ale prevalenței

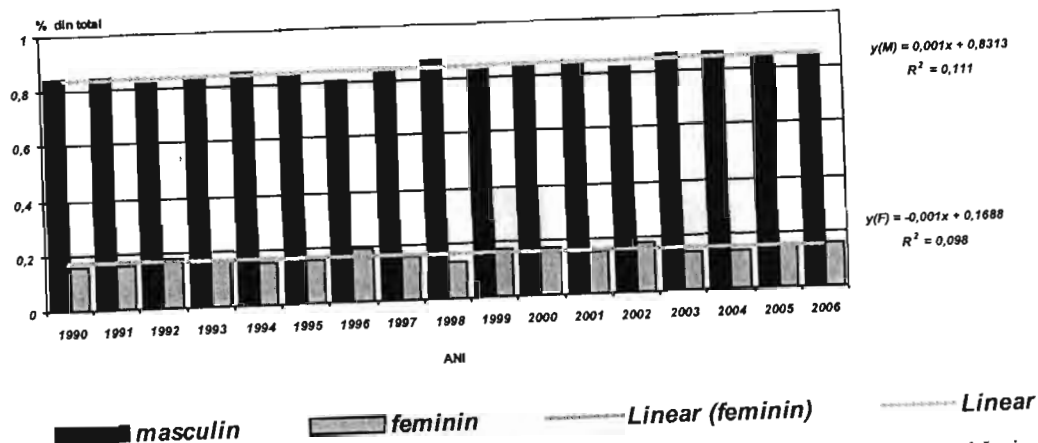


Fig. 3. Distribuția anuală, pe sex, a prevalenței cazurilor de spondilită anchilozantă, în județul Iași, în perioada 1990-2006

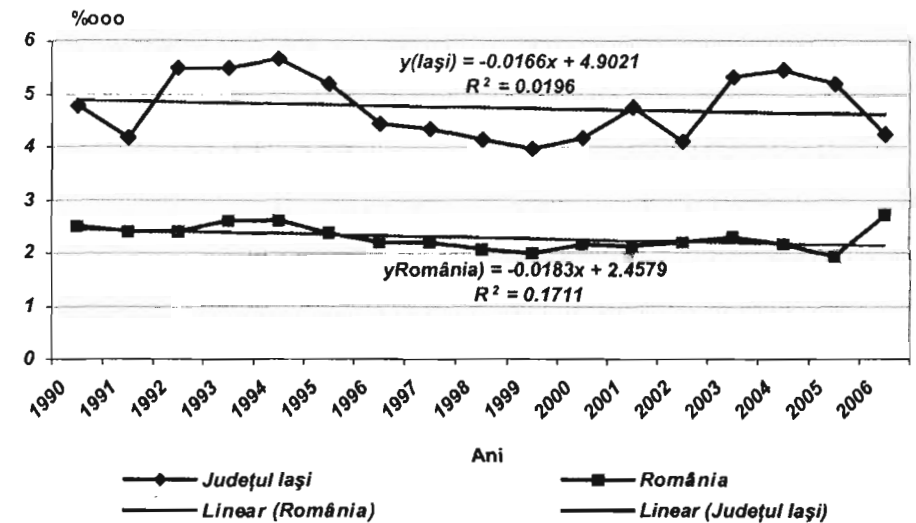


Fig. 4. Distribuția anuală, comparativă, a valorilor prevalenței cazurilor de spondilită anchilozantă, în România și în județul Iași, în perioada 1990-2006

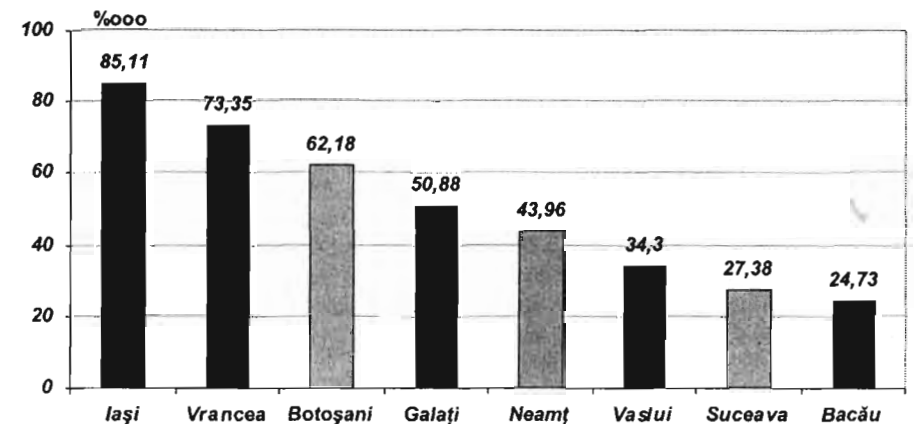


Fig. 5. Evoluția, cumulativ pentru 17 ani, a valorilor prevalenței cazurilor de spondilită anchilozantă, înregistrate, comparativ, în județul Iași și alte 7 județe din Moldova, în perioada 1990-2006

cazurilor de SA pot pune în discuție variația structurală demografică, ocupațională, ecologică, economică și educațională, fără posibilitatea evidențierii unor factori de risc cuantificabili.

5. *Analiza comparativ-geografică între valorile prevalenței cazurilor de spondilită anchilozantă, înregistrate în județele Iași și Timiș, în perioada 1990-2006.* Cercetările de epidemiologie descriptivă au evidențiat diferențe cu semnificație ridicată ($p < 0,05$) între valorile prevalenței în fiecare

din cei 17 ani incluși în studiu, precum și în ceea ce privește prevalența cumulativ realizată pentru toată perioada: Iași – 85,11 și Timiș – 30,19‰, iar media anuală a fost de 5 pentru Iași și doar 1,77 pentru Timiș. Analizând, comparativ, prevalența anuală, s-a constatat că pentru Iași, aceasta a variat între 3,96 și 5,65‰, față de 0,36 la 3,25, pentru Timiș.

Aceste diferențe, între o zonă din Est și una din Vest, pot aduce în discuție mulți factori (demografici, ecologici, economico-

sociale, educaționale), între care și cei dependenți de calitatea sistemelor informaționale, pe orizontală și verticală.

CONCLUZII

Prevalența cazurilor de SA, în județul Iași, pe o perioadă de 17 ani, a înregistrat valori situate între un minim de 3,96 și un maxim de 5,65‰ locuitori. Cumulativ, în perioada luată în studiu, grupurile de vârstă cele mai afectate au fost 35-54 ani (51,65%), cu predominanța semnificativă a sexului masculin (84,04%) și cu un ușor avans al mediului urban față de rural (53,61 / 46,38%). În toți anii, prevalența cazurilor de SA în Județul Iași a avut valori care le-au depășit pe cele de la nivel național.

Diferențele între valorile de prevalență ale SA pentru cei 17 ani, au fost puternic semnificative față de celelalte 7 județe din

Moldova. Cauzele diferențelor de prevalență pot fi puse pe seama variațiilor de structură demografică, ocupațională, ecologică, economică și educațională. Astfel, rezultă că supravegherea clinico-epidemiologică prevențională va avea un caracter pluridirecțional.

Analiza comparativ-geografică, între o zonă din est (Iași) și una din vest (Timișoara) a evidențiat o diferență cu semnificație ridicată. În fiecare din cei 17 ani, prevalența SA în județul Iași a avut valori mai mari, ca și în evaluarea cumulativă pentru toată perioada: Iași – 85,11 și Timiș – 30,19, iar media anuală a fost de 5 pentru Iași și doar de 1,77 pentru Timiș. Aceste diferențe ale morbidității prin SA pun în discuție condiții și factori de care este necesar a se ține seama în elaborarea unor programe prevențional-terapeutice și recuperatorii.

BIBLIOGRAFIE

1. Dagfinrud H, Mengshoel AM, Hagen KB et al. Health status of patients with ankylosing spondylitis: a comparison with the general population. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (12): 1605-1610.
2. Ivan A, Nuțescu O. Epidemiologia bolilor reumatismale cronice. În: *Epidemiologia bolilor netransmisibile*. Ivan A, Ionescu T, Teodorovici G editors. București: Ed. Medicală, 1981, 494-517.
3. Roșu A. *Spondilopatii seronegative*. Craiova: Ed. Medicală Universitară, 2004.
4. Șuteanu Șt. Spondilita anchilozantă. În: Păun P editor. *Tratat de medicină internă – Reumatologie*. vol. I. București: Ed. Medicală, 1999, 774-809.
5. Ionescu R. *Esențialul în reumatologie*. București: Ed. Medicală „Amaltea”, 2006.
6. Boloșiu HD. *10 teme alese de reumatologie*. Cluj-Napoca: Ed. Medicală Universitară, 2003.
7. Braun J. Epidemiology and prognostic aspects of ankylosing spondylitis. *Radiol* 2004, 44 (3): 209-210, 212-216.
8. Calin A, Turog JD. *The Spondyloarthritis*. Oxford: Oxford Univ Press, 1998.
9. Chiriac R, Mutică M, Nacu C, Cârdei M. The forefoot in ankylosing spondylitis. *Rev Med Chir* 1995; 99 (3-4): 261-263.
10. Gran JT, Husby G. Ankylosing spondylitis: Prevalence and demography. In: Klippel JH, Dieppe PA editors. *Rheumatology*. St. Louis, Baltimore: Mosby, 1994, 24.1-24.6.
11. Robertson LP, Davis MJ. A longitudinal study of disease activity and functional status in a hospital cohort of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol* 2004, 43 (12): 1565-1568.
12. Vernon-Roberts B. Ankylosing spondylitis: Pathology. In: Klippel JH, Dieppe PA editors. *Rheumatology*. St. Louis, Baltimore: Mosby, 1994, 28.1-28.6.

ORAL REHABILITATION BETWEEN REALITY AND PARADIGM

Norina Consuela Fornă

“Gr.T. Popa” University of Medicine and Pharmacy Iași

School of Dental Medicine

Department of Removable Prosthesis

ORAL REHABILITATION BETWEEN REALITY AND PARADIGM (Abstract): The oral rehabilitation represents the integrative concept which re-establishes every segment of the dental-jaw system that is affected by edentation in different clinical forms, without eluding the induced complications and the influence of general status within the chosen therapy algorithm. Despite the significant development of knowledge and techniques, it is still controversial to which degree the therapy solutions of oral rehabilitation approach the therapy's ideal, and also the way in which particular aspects of the prosthetic treatment, the general status and socio-economic criterion influence the clinical result. The implant-prosthetic therapy represents the state of art and exactingness in modern treatment of edentulous patients, starting from the simplest cases and ending up with complex situations. However the problem of choosing the best treatment option remains, the patient being confused between several possibilities and numerous limits. In the best of cases, the patient understands, accepts and can afford the adequate treatment option. In other cases, choosing the therapeutically solution can be made only under the impulse of external factors. In critical situations, the patient's fear, disbelief, the restrained economic possibilities exclude the ideal solution and compromise the long-term success of the treatment. Several complex cases that were treated accordingly to the ideal option, using complex integrated algorithms, support the idea that future economic development and improved education should surpass present obstacles, the reality becoming a paradigm. **Key words:** ORAL REHABILITATION, EDENTULOUS, IMPLANTS, REMOVABLE PROSTHESIS

The oral rehabilitation represents that integrative concept which re-establishes every segment of the dental-jaw device that is affected by edentation in different clinical forms, without eluding the induced complications and the influence which the general status has within the chosen therapy algorithm (1).

The implantology and prosthetic territory represents a domain of excellence in operations of complex oral-maxillary-facial rehabilitation, and it is materialized during a specific and very important stage included in this complex algorithm (2).

The aim of this research is that of analyz-

ing up to which degree the therapy solutions of oral rehabilitation approach the therapy's ideal, and also the way in which the reality of the reflected clinical cases, in the particular aspects of the prosthetic field, the general status, without eluding the socio-economic criterion, decisively influence the clinical result.

The implant-prosthetic therapy, a stage of exactingness in the therapy solutions' field of the present dental medicine, tries to explain if the passing of the time deteriorates the ideal effect for this option, starting from the simplest solutions and ending up with those ideal and complex. A perma-

nency remains in the field of possibilities and limits, the patient being in the middle of this circle, in the best of cases, being conscious of the possibility of applying the firm ideal solution of the treatment, dictated by the appeared deficiencies or pre-existing the diminishing of the emotional ground with the certainty of the therapy's solution choice (3).

In other cases, choosing the ideal solution can be made only under the impulse of external factors: the company, the working place etc. These patients are not convinced within themselves of the opportunity of the solution. The regret is that in critical situations represented by the general stage of affection, the patient's fear, disbelief, the restrained economic possibilities limit the variety of ideal solutions in this moment, which we hope that the future will be able to surpass – the reality becoming a paradigm (4).

The implant-prosthetics therapy, stage of exigency in the habitat of the therapeutic solutions in the present dental medicine, tries to explain if the passing of time will deteriorate the ideal effect for this option.

The issue of the always-present two questions involves the reality of the patients' expectancies: can the young age accept a mobile prosthetics? Can the implant-prosthetics be an ideal treatment solution at any age?



Fig. 1. Initial clinical cases with lateral agenesis diagnostic. Orthodontic therapy

Thus, for a young patient with lateral agenesis, in which the potential prosthetic space has suffered changes in the sense of its diminishing the mesial-distal dimension. The opportunity for a fixed orthodontic therapy has conferred the optimal space for applying the implants (fig. 1). The manual labor was followed by a contention period, completely indispensable in maintaining the results.

Until the final execution of the definite prosthetics, the role of the space-preservers was exercised through artificial teeth which occupied the place of the potential prosthetic space.

In the circumstances in which we would not have resorted to the orthodontic treatment, which has restored the space for the implants' application, we would have been confronted with a real esthetical failure or there would have been imposed to great sacrifices of the enamel-dentine substance, which betrays the infringement of the biological principle, which – like for any broken law – it represents a serious infringement.

The final image represents an optimal therapy, returning the patient the age specific smile, fully according to the functionality of the chosen therapy option (fig. 2).

A contribution to the selection of this ideal solution is also that of the patient's avidity for new, sometimes with valences of



Fig. 2. Final aspect of implanto-prosthetic therapy



Fig. 3. The initial clinical and paraclinical image

eccentricity, which opens the horizon for all that means *avant garde* in the field. Is the approach towards the ideal solution always made in the moment in which there is an eccentric attitude?

When the edentation is settled at a young age, associated with a deficient jaw prosthetic campus, the patient's expectations for the final prosthetics are very high.

The patient presents jaw edentation, Kennedy's 1st class, with three modifications and mandible edentation, Kennedy's 1st class. The first steps in the existing restorations are done under the anarchy's incidence (fig. 3).

The corroboration of the clinical and paraclinical jaw's image offers the radiography of a deficient jaw prosthetic field, the remaining odonto-periodontal elements being characterized by the negative clinic-

biological indexes, the degree of bone resorption remaining at the basis of the pro-prosthetics' basic stage, which will confer that optimal result to the implanted bed's architecture.

An important aspect in the case's success was represented by the increase of the crest in the frontal area, with the help of the Bio-Oss and of the titan-made membrane. The manual labor was conducted at the same time with the implantation. The intervention pleads in favor of the advantage of surgical time limiting.

The report between success and failure had rather fragile limits, but for the given case not only the age, but also the tissue's reactivity came in support of the post-intervention evolution (5).

The Bio-Oss is a natural bone substitute, osseous-inductive that leads to the con-



Fig. 4. Aspects of the therapeutic algorithm, corroborated with radiological images



Fig. 5. The application of the Titan mesh. The provisional prosthetics



Fig. 6. Clinical final case

trolled increase of the bone (6) at the level of the prosthetic fields characterized by the periodontal injury or by substance losses at the bone level (fig. 4). This therapeutic option was based on the induction of the bone increase at the site's level where it was grafted. The decision was correlated

with the application of a metal membrane, which is going to be a conformator, that is going to adapt to the future volume of the crest (fig. 5).

The immediate prosthetics was an important post implant-increase stage; the final prosthetics restored the facial harmony

and the patient's confidence in herself.

The possibilities and limits for introducing an implant-prosthetics solution can reach similar situations encountered in classic prosthetics structures, when the acrylic solution can become also a final solution (fig. 6). Such a compromise is assumed by the patient having the same issue, that of the monetary support, which will order the minimal number of implemented features, placing at the same level the success and failure, like in the case of the clinical situation.

The warm smile, personalized given the harmony between shape and color, the biomechanical and functional considerations offer an image of beauty and natural, bearing the unique and unmistakable mark of humanity.

CONCLUSIONS

Starting from the simplest solutions and

finishing with those ideal and complex, it remains a permanent issue the field of possibilities and limits. The patient lies in the middle of this circle, in the best cases, being conscious of the possibility of applying firm ideal solutions for treatment, dictated by the appeared deficiencies or pre-existing attenuations of the emotional ground with the certainty of selecting the therapeutic solution.(7)

In other situations, the selection of the ideal solution can be made only under the impulse of some external factors: entourage, working place etc. Such patients are not convinced by their interior forum of the solution's opportunity. The regret is that in critical cases such as the general state affected, the patient's fear, disbelief, limited economic possibilities, such issues limit the variation of ideal solution in a moment in which we hope the future will surpass, the reality becoming a paradigm (8).

REFERENCES

1. Chiapasco M. Early and immediate restoration and loading of implants in completely edentulous patients. *Int J Oral Maxillo-Fac Implants* 2004; 19: 76-91.
2. Choukroun J, Simonpieri A, Girard MO. Plated rich fibrin (PRF): un nouveau biomateriau de cicatrisation. *Implantodontie* 2004; 13: 229-235.
3. Le Gall Marcel G. *La fonction occlusale. Implications cliniques*. Paris: Editions CdP-Wolters Kluwer France, 2008, 219-273.
4. El Askary A. *Reconstructive Aesthetic Implant Surgery*. Oxford: Blackwell Munksgaard, 2003, 45-49.
5. Forna N, Burlui V. *Clinical Guide - lines and Principles in the Therapy of Partial Extended Edentation*. Iași: Editura Apollonia, 2001.
6. Taylor T. D. *Clinical Maxillo-facial Prosthetics*. Chicago: Quintessence Publishing, 2000.
7. deBuyl F. Silicone sealants and structural adhesives. *Intern J Adhesion & Adhesives* 2001; 21: 411-422.
8. Koffi NJ, LeBars P, Guimelli B. Prothese complete et chirurgie plastique du plancheu bucale. *Chir Dent Fr* 2001; 1053: 59-63.

UTILIZAREA LASERTERAPIEI PENTRU TRATAMENTUL HEMANGIOAMELOR ORALE ȘI MAXILOFACIALE

Mihaela Băciuf, G. Băciuf, R.S. Câmpian, B. Crișan, Liana Crișan, Lucia Hurubeanu, S. Albu, S. Bran, H. Rotar, C. Dinu, Ileana Mitre, H. Almașan
Universitatea de Medicină și Farmacie "I. Hațieganu" Cluj-Napoca
Facultatea de Medicină Dentară
Clinica de Chirurgie Cranio-Maxilofacială

USE OF LASERTHERAPY FOR TREATMENT OF ORAL AND MAXILLOFACIAL HEMANGIOMA (Abstract): Lasertherapy opened new perspectives for the treatment of vascular lesions of the maxillofacial regions. **Material and method:** The study evaluated the results of diode laser percutaneous coagulation of oral and maxillofacial hemangioma. A group of 12 patients with sonographically certified hemangioma was treated using percutaneous coagulation with a diode laser. **Results:** The results showed good and rapid healing, without any complications. All patients presented size reduction of the lesions, a favorable esthetic appearance and no morbidity. There were no complications over a follow-up period of 3 years. The study recommends diode lasertherapy as a valuable treatment option for hemangioma in correctly selected indications. **Key words:** HEMANGIOMA, LASERTHERAPY, DIODE LASER

Hemangioamele sunt leziuni vasculare benigne și comune ale regiunilor maxilofaciale. Tratamentul se impune când hemangioamele produc tulburări funcționale prin localizarea și dimensiunile lor, sau hemoragii care pot fi severe. Pentru tratamentul hemangioamelor au fost propuse de-a lungul timpului o multitudine de metode invazive și neinvazive, medicamentoase și chirurgicale. Printre acestea se numără corticoterapia sistemică, terapia cu interferon, scleroterapia intralezională, excizia chirurgicală convențională, precum și cu aparatul de disecție ultrasonică, sau cu radiofrecvență ("Dissectron"), crioterapia, și laserterapia (1).

Laserterapia oferă avantaje considerabile și în tratamentul hemangioamelor. Este utilizată pentru efectul de coagulare, în scopul sclerozării țesutului. Se urmărește astfel evitarea riscului hemoragic al intervențiilor chirurgicale convenționale (2,3).

Recent au fost introduse variate sisteme de laser și lumină pentru tratamentul leziunilor vasculare. Avantajele acestui tip de tratament sunt legate de neinvazivitatea lor, confortul în utilizare pentru pacient și medic, durata redusă a tratamentului și a recuperării postoperatorii. Acceptanța în rândul pacienților este mare, susținută și de mediatizarea laserterapiei drept tratament medical modern și calitativ superior (4, 5, 6.).

Prezentul studiu a urmărit evaluarea calității tratamentului hemangioamelor regiunilor maxilofaciale prin coagulare percutanată utilizând laserul cu diode.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un grup de 12 pacienți, 8 de sex feminin și 4 de sex masculin, cu vârste cuprinse între 4 – 75 ani și prezentând hemangioame de diferite tipuri (capilare, cavernoase, mixte). Leziunile hemangiomatoase interesau buzele (7 cazuri),



Fig. 1. Tehnica laserterapiei percutanate



Fig. 3. Aspect intraoperator din timpul coagulării hemangiomului

vestibulul oral (2 cazuri) și obrazul (3 cazuri).

În toate cazurile au fost certificați imagistic prin ecografie Doppler color parametri referitori la dimensiunile leziunilor, structura și tipul vascular, precum și impedanță. Acești parametri au servit ca bază de referință preoperatorie pentru evaluarea postoperatorie a leziunilor și a calității tratamentului.

Evaluarea clinică a leziunilor s-a efectuat și prin fotodocumentare de către același medic pentru aprecierea modificărilor de culoare apărute.

Laserterapia a constat în aplicarea percutanată printr-o plăcuță de sticlă a unei



Fig. 2. Aspectul clinic preoperator al unui hemangiom de buză inferioară

energii de $1000 \text{ J} / \text{cm}^3$ și / ședință de tratament, urmărind albirea locală a leziunii (fig. 1, 2, 3).

S-a utilizat un laser cu diode (Ga-Al-As, lungime de undă 980 nm, tip CERALAS D15), cu piesa de contact aplicată la nivelul suprafeței hemangiomului prin intermediul plăcuței de sticlă. Parametrii laserului au fost setați în funcție de profunzimea leziunii. Țesuturile au fost răcite cu gheață pe parcursul întregii perioade perioperatorii. Tegumentele au fost badijonate postoperator cu unguente trofice.

Laserterapia a fost administrată în ședințe repetate în funcție de regresia leziunilor, la intervale de 6 săptămâni.

Pe toată durata tratamentului a fost evaluată și satisfacția pacientului referitor la terapia administrată.

REZULTATE

Rezultatele postoperatorii după terapia percutanată cu laserul cu diode au fost foarte bune.

Toate leziunile s-au redus în dimensiuni (regresie măsurată ecografic ca variind între 50% – 80%), culoarea acestora s-a modificat înspre nuanțe mai apropiate de culoarea pielii (fig. 4, 5), iar ecografic s-a demonstrat cicatrizarea leziunilor.

A fost necesar un număr mediu de 3 ședințe de tratament pentru obținerea redu-

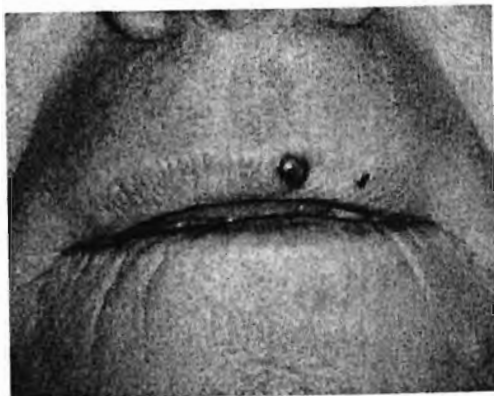


Fig. 4. Hemangiom al buzei superioare – aspectul preoperator



Fig. 5. Aspectul postoperator după 2 ședințe de tratament al aceluiași caz

cerii în volum a leziunilor și decolorarea acestora (numărul de ședințe de tratament / pacient variind între 1 – 6 ședințe).

Atât medicul evaluator, cât și pacienții au apreciat rezultatele tratamentului obiectiv și subiectiv drept favorabile. Reducerea dimensiunilor leziunilor a fost demonstrată și de măsurătorile efectuate ecografic. Pe perioada de dispensarizare, care a variat între 3 luni și 3 ani, nu au fost întâlnite recidive.

Toți pacienții au raportat niveluri înalte de satisfacție privind confortul și rezultatele laserterapiei cu diode. Nu au fost înregistrate accidente intraoperatorii sau complicații postoperatorii.

DISCUȚII

Laserterapia este o opțiune foarte avantajoasă pentru tratamentul hemangioamelor regiunilor maxilofaciale. Tratamentul se impune în urgență dacă leziunea prezintă creștere accelerată sau dacă este însoțită de hemoragii. Modalitățile de utilizare a laserului cuprind terapia de contact, non-contact și cea interstițială (7, 8, 2).

Datele din literatură fac referire doar la utilizarea laserului Nd-YAG pentru coagularea leziunilor vasculare ale regiunilor maxilofaciale (9, 6, 10, 11, 12, 13).

Există puține studii care analizează acțiunea laserului cu diode asupra hemangioamelor (14, 15), și mai puține date privind tratamentul hemangioamelor regiunilor maxilofaciale (16). În studii care compară rezultatele produse de laserul Nd:YAG în terapia leziunilor vasculare cu laserele tip PDL ("pulse-dye") se relevă superioritatea laserului Nd:YAG (15, 17). Laserul PDL nu a produs rezultate mai bune decât cele observate în caz de remisie spontană a leziunii (18).

Lungimea de undă foarte apropiată de laserul Nd:YAG a laserului cu diode (980 nm față de 1064 nm) susține în plus argumentarea efectului favorabil al laserului cu diode în tratamentul de coagulare percutanată (19).

Laserul cu diode este adecvat tratamentului leziunilor vasculare datorită bunei sale absorbții în țesuturile vasculare și pigmentate (20). Rezultatul utilizării sale este coagularea țesuturilor cu conținut înalt de hemoglobină cu menajarea concomitentă a straturilor supraiacente (21). Țesutul cicatricial restant după coagularea leziunii hemangiomatoase poate fi excizat prin tehnici convenționale (22).

Premisa succesului acestui tratament rezidă și în diagnosticul corect preoperator

al leziunilor vasculare, preferabil prin ecografie Doppler color sau RMN / angio-RMN (23, 24).

Evaluarea obiectivă a modificărilor dimensionale și structurale ale hemangioamelor în urma tratamentului este preferabil efectuată prin ecografia Doppler color (25).

Laserterapia utilizând laserul cu diode nu a produs hiperpigmentarea pielii, cum se citează în legătură cu alte tipuri de laser (4).

CONCLUZII

În concluzie, laserterapia cu diode produce rezultate excelente în tratamentul hemangioamelor regiunilor maxilofaciale, cu confort maxim pentru pacient și medic și absența morbidității.

Utilizarea acestui tratament este susținută și de calitatea vindecării postoperatorii, precum și de reducerea timpului operator și de vindecare.

BIBLIOGRAFIE

1. Vesnaver A, Dovsky DA. Treatment of vascular lesions in the head and neck using Nd:YAG laser. *J Craniomaxillofac Surg* 2006; 34(1): 17-24.
2. Băciut M, Băciut G, Crișan B et al. Laser treatment of vascular lesion in maxillofacial surgery. *Monduzzi Editore International Proceedings Division* 2006; 131-134.
3. Waldschmidt J, Berlien HP, Hauck GW, el-Dessouky M. Selection of various types of lasers in the treatment of surface and deep vascular anomalies. *Z Kinderchir* 1988; 43(1): 6-10.
4. Fodor L, Ramon Y, Fodor A, Carmi N, Peled IJ, Ullmann Y. A side-by-side prospective study of intense pulsed light and Nd:YAG laser treatment for vascular lesions. *Ann Plast Surg* 2006; 56(2): 164-70.
5. Lambrecht JT, Stubinger S, Hodel Y. Treatment of intraoral hemangiomas with the CO2 laser. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2004; 114(4): 348-359.
6. Gosepath K, Pfeiffer N, Mann WJ. Treatment of cavernous hemangiomas with the neodymium:YAG laser. *Laryngorhinootologie* 1997; 76(5): 284-8.
7. Rebeiz E, April MM, Bohigian RK, Shapshay SM. Nd-YAG laser treatment of venous malformations of the head and neck: an update. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 105(5): 655-61.
8. Brown DH. The versatile contact Nd:YAG laser in head and neck surgery: an in vivo and clinical analysis. *Laryngoscope* 2000; 110(5 Pt 1): 854-67.
9. Clymer MA, Fortune DS, Reinsich L, Toriumi DM, Werkhaven JA, Ries WR. Interstitial Nd:YAG photocoagulation for vascular malformations and hemangiomas in childhood. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124(4): 431-6.
10. Rosenfeld H, Sherman R. Treatment of cutaneous and deep vascular lesions with the Nd:YAG laser. *Lasers Surg Med* 1986; 6(1): 20-3, 50-1.
11. Dixon JA, Davis RK, Gilbertson JJ. Laser photocoagulation of vascular malformations of the tongue. *Laryngoscope* 1986; 96(5): 537-41.
12. Ulrich H, Baumler W, Hohenleutner U, Landthaler M. Neodymium-YAG Laser for hemangiomas and vascular malformations — long term results. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3(6): 436-40.
13. Groot D, Rao J, Johnston P, Nakatsui T. Algorithm for using a long-pulsed Nd:YAG laser in the treatment of deep cutaneous vascular lesions. *Dermatol Surg* 2003; 29(1): 35-42.
14. Rastegar S, Jacques SL, Motamedi M, Kim BM. Theoretical analysis of equivalency of high-power diode laser (810nm) and Nd:YAG Laser (1064nm) for coagulation of tissue: Predictions for prostate coagulation. *SPIE Vol. 1646 Laser-Tissue Interactions* 1992; 50-160.
15. Eremia S, Li C, Umar SH. A side-by-side comparative study of 1064 nm Nd:YAG, 810 nm diode and 755 nm alexandrite lasers for treatment of 0.3-3 mm leg veins. *Dermatol Surg* 2002; 28(3): 224-30.

16. Romanos G, Nentwig GH. Diode laser (980 nm) in oral and maxillofacial surgical procedures: clinical observations based on clinical applications. *J Clin Laser Med Surg* 1999; 17(5): 193-197.
17. White JM, Chaudhry SI, Kudler JJ, Sekandari N, Schoelch ML, Silverman S Jr. Nd: YAG and CO2 laser therapy of oral mucosal lesions. *J Clin Laser Med Surg* 1998; 16(6): 299-304.
18. Bekhor PS. Long-pulsed Nd: YAG laser treatment of venous lakes: report of a series of 34 cases. *Dermatol Surg* 2006; 32(9): 1151-4.
19. Greve B, Raulin C. The neodymium YAG laser: its application in dermatology. *Hautarzt* 2000; 51(3): 152-8.
20. Vlachakis I, Gardikis S, Michailoudi E, Charissis G. Treatment of hemangiomas in children using a Nd: YAG laser in conjunction with ice cooling of the epidermis: techniques and results. *BMC Pediatr* 2003; 12; 3: 2.
21. Rosenfeld H, Wellisz T, Reinisch JF, Sherman R. The treatment of cutaneous vascular lesions with the Nd: YAG laser. *Ann Plast Surg* 1988; 21(3): 223-30.
22. Demiri EC, Pelissier P, Genin-Etcheberry T, Tsakoniatas N, Martin D, Baudet J. Treatment of facial haemangiomas: the present status of surgery. *Br J Plast Surg* 2001; 54(8): 665-74.
23. Offergeld C, Schellong SM, Daniel WG, Huttenbrink KB. Value of color-coded duplex ultrasound in interstitial laser therapy of hemangiomas and vascular malformations. *Laryngorhinootologie* 1998; 77(6): 342-346.
24. Offergeld C, Schellong S, Hackert I, Schmidt A, Huttenbrink KB. Interstitial Nd: YAG laser therapy. Color-Doppler imaging (CDI)-guided laser therapy of hemangiomas and vascular malformations. *HNO* 2003; 51(1): 46-51.
25. Băciuş M: *Ecografia afecţiunilor chirurgicale maxilofaciale*, Cluj-Napoca, Editura Sincron, 2002.

NOUTĂȚI

UTILIZAREA APLICAȚIILOR TOPICE DE DOXICICLINĂ CA TRATAMENT ADJUVANT AL DETARTRAJULUI PUNGILOR PARODONTALE

Scopul acestui studiu a constat în evaluarea efectului adjuvant al aplicațiilor topice de doxiciclină asupra efectelor reinstrumentării pungilor parodontale, care persistă după terapia parodontală inițială. Lotul de studiu a fost format din pacienți cu parodontite marginale cronice care au fost supuși terapiei constând din detartraj ultrasonic și educație sanitară. După 3 luni, 32 de subiecți care prezentau în continuare situsuri parodontale afectate, au fost împărțiți în două loturi la care s-a aplicat unul din următoarele protocoale: detartraj ultrasonic (lot martor) sau detartraj ultrasonic și aplicarea unui gel cu doxiciclină 8,9% (lotul de studiu). Examinările clinice ale plăcii bacteriene, profunzimea pungilor, nivelul relativ de atașament și sângerarea la sondaj au fost înregistrate înainte și la trei, respectiv 9 luni de la aplicarea tratamentului. Dacă la începutul studiului nu au existat diferențe ale acestor parametri între cele două loturi, la 3 luni după aceea, reducția medie a profunzimii pungilor a fost de 0,9 mm la grupul de control și de 1,0 mm la lotul de studiu. La 9 luni, ambele loturi au prezentat o reducere medie a profunzimii pungilor de 1,1 mm. Câștigul mediu de atașament a fost de 0,6 mm la trei luni și de aproximativ 0,8 mm la 9 luni, pentru ambele loturi. Administrarea adjuvantă de antibiotic nu a crescut probabilitatea închiderii pungilor parodontale. Doar nivelul de placă bacteriană, implicarea furcăției și prezența unui defect intraosos au fost identificați ca factori semnificativi pentru rezultatul tratamentului. Autorii au concluzionat că administrarea locală de doxiciclină nu a îmbunătățit semnificativ rezultatul terapeutic în cazul pungilor parodontale care nu au răspuns bine la tratamentul inițial de debridare (Koutouzis T, Wennström JL. Locally delivered doxycycline as an adjunct to mechanical debridement at retreatment of periodontal pockets. *J Periodontol*. 2008; 79 (3): 431-439).

Gianina Iovan

AESTHETIC GOALS IN PORCELAIN FUSED TO METAL PROSTHETIC APPLIANCES

Monica Silvia Tatarciuc, Anca Mihaela Vițalariu, Diana Diaconu

"Gr. T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iași

School of Dental Medicine

Discipline of Dental Technology

AESTHETIC GOALS IN PORCELAIN FUSED TO METAL PROSTHETIC APPLIANCES

(Abstract): The ultimate goal for ceramic fused to metal restoration is the creation of a perfect aesthetic integration of the restoration with healthy tissues. **Material and method:** The study included a group of twenty-one patients. Sixteen of them were partial edentulous patients and five presented dental lesions or chromatic modifications of the dental tissues. The treatment plan consisted of metal-ceramic crowns and bridges. The ceramic system used was Vintage Halo (Shofu). **Results:** According to the patient's age, topography of the missing teeth or colour modification, we surveyed the aesthetic rehabilitation, creating the specific morphological elements, in order to realise an individual natural aspect with a similar optical behaviour as the dental enamel. **Conclusions:** The current popularity of metal-ceramic restorations is primarily related to their predictable strength and reasonable aesthetics. The main parameters that are responsible for a high-quality result are represented by: non-invasive and reversible procedures, conservative preparations, individual function offered by an individualized reconstruction, gnathology-based concepts into the occlusal rehabilitation, biocompatible materials, longevity of the reconstruction and comfort for the patient. **Key words:** AESTHETIC REHABILITATION, SHADE DETERMINATION, METAL-CERAMIC RESTORATIONS

The aesthetic rehabilitation represents an important clinical goal of the prosthetic therapy. The aesthetic reasons often are the main factor for the treatment demands. In order to get a perfectly integrated rehabilitation, the dentist and the dental technician have to respect the specific conditions of the clinical case, to realize an appropriate design, to make a gnathological preparation of the abutment teeth, to preserve and to rehabilitate the occlusion and to use biocompatible dental materials, with adequate aesthetics (1,2).

MATERIAL AND METHOD

The study included a group of twenty-one patients. Sixteen of them were partial

edentulous patients and five presented dental lesions or chromatic modifications of the dental tissues.

The treatment plan was represented by metal-ceramic crowns and bridges. The amount of tooth reduction should never be based on the existing tooth surface, but rather on the final volume of the restoration. The final preparation should not have undercuts, so that a precise impression can be taken and the restoration can be correctly placed during cementation. A precision impression with polyether or a polyvinyl-siloxane material was taken.

The spatial orientation and architectural dimensions of a wax-up were used to pre-design and validate the intended prepara-

tions for the teeth involved. An adequate diagnostic provisional provides the means of transferring the three-dimensional changes-planned with the patient through the aesthetic and functional analysis and captured in the diagnostic wax-up into the patient's mouth. After the wax pattern realisation, the metallic framework was cast from a non-precious chrome-cobalt dental alloy (Remanium CS/Dentaurum/Germany containing Ni 61%, Cr 26%, Si 5% Mo11%, S-Fe-Co-Al lower than 1%), selected for its strength, rigidity and high flexural strength. To enhance the link between metallic infrastructure and the aesthetic component, the framework was sandblasted with 50 µm Al₂O₃.

The opaque layer was applied with the spray-on technique according to the manufacturer's directions. The layer thickness must be equal to 0,2 mm and it will be burned at 970-980°C, during 6 minutes, in vacuum. The main advantages of this technique are represented by a shorter working time, low cost and a homogenous, thin opaque layer. After the application of the opaque layer, the porcelain element was realized using the Vintage Halo Kit.

RESULTS AND DISCUSSIONS

Achieving a shade match with a ceramic restoration continues to be problematic for the restorative dentist, even with increased knowledge of color science.

Shade determination and communication are made difficult and demanding because of the limitations imposed by conventional

manufactured shade guides. Conventional guides do not cover the shade range of natural teeth, are inconsistent and do not correspond to the materials or thickness used in to the actual restorations. Many concepts attempt to improve the colour communication, however, and various colour standards are available from market leaders such as Vita Classic, Vita 3DMaster, Chromascop and VITA Easyshade (fig. 1).

The ability to visualize the hue, chroma and value of an unfired ceramic element allows the clinician to have a better control of shade determination, communication and realization.

The corresponding build up during the ceramic layering procedure requires appropriately colour-intensive ceramic powders that do not lose their effect when covered later with enamel and transparent ceramics. The incisal and transparent powders have to avoid a high grey value.

Final contouring is accomplished with diamond rotary instruments and the restoration is glazed in a furnace. The low backing temperature of the opaque dentin and cervical powders provides a particularly periodontium-friendly, homogenous surface. Areas that will be in contact with the opposing natural dentition and by-passing areas between lobes are controlled by polishing with rubber wheels.

The main parameters that are responsible for a high-quality result are represented by: non-invasive and reversible procedures, conservative preparations, indi-



Fig. 1. Modern shade system determination



Fig. 2. Cervical embrasures should be open to allow space for interdental papilla

dual function offered by an individualized reconstruction, gnathology-based concepts into the occlusal rehabilitation, biocompatible materials, longevity of the reconstruction and comfort for the patient.

The transition from the preoperative condition to an ideal and acceptable restorative outcome is complex. The active participation of two partners - the clinician and the patient, inevitably compounds subjectivity by requiring mutual agreement on the nature of the aesthetic problem and the approach to treating it.

According to the patient's age, topography of the missing teeth or color modification, we surveyed the aesthetic rehabilitation by creating the specific morphological elements, in order to achieve an individual natural aspect with a similar behaviour for the reflection of the light as the dental enamel.

A particular aspect is looking to the embrasure spaces adjacent to the abutment teeth (fig. 2), that should be open to allow room for interproximal tissue and access for oral hygiene (3). Conversely, the embrasure space between two adjacent elements of the pontic should be close enough to reduce food and plaque accumulation as long as it is aesthetically feasible.

The aesthetic rehabilitation with porcelain fused to metal crowns and bridges is conditioned by the natural aspect rehabilitation that depends on the perception, a



concept that is not strictly defined, and that is conditioned by the internal dynamic of the interaction between the fluorescence and opalescence, by the conditions of illumination and the position of the observer (4,5). When we realize a ceramic fused to metal rehabilitation we have to survey the specific color and the translucency of the ceramic layers according to the shape and relief, in order to get an optimal equilibrated prosthetic appliance with excellent aesthetics (6,7). The focused light conduction of the ceramic layers that belong to the Vintage Halo system forms the basis for color interplay of an aesthetic, high-value prosthetic rehabilitation. The optimal distribution of impacting light from the crown to the surrounding tissues assures the luminosity and vitality of the prosthetic appliance (8). The layering technique makes possible to achieve the desired shade by additive applications of the powders. The opaque dentin and the dentin powders are provided to match the relevant shade tone (fig. 3).

The translucence of the dentin powders promotes the color effect from deeper layers as in the natural teeth. Under various spectra of light, natural tooth surfaces show a broad range of colors from pure blue to diffuse red-brown tones. The strong guiding effect of light becomes visible at the incisal edges and the enamel of natural teeth. To get a suitable strengthening depth effect on

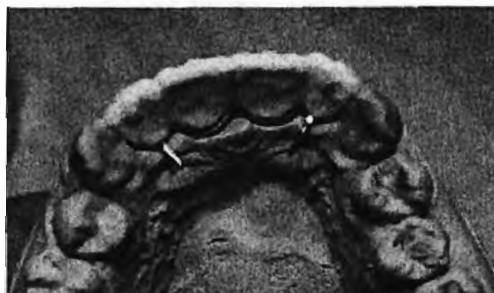


Fig. 3. Application of the dentin powder



Fig. 4. Final aspect of the aesthetic restoration

the cervical and proximal regions, translucent cervical powders have to be used (fig. 4).

The use of pressed-to-metal technology for fabrication of conventional porcelain margins required a material of sufficient opacity to hide the opaque substructure, yet translucent enough to blend with the tooth margins. Sometimes a situation of diametrically opposing needs is created. If the restoration was pressed out of a material that was translucent enough to fulfill the marginal blending requirements, there was not enough opacity to hide the metal framework, and the opaque layer reflected through. On the other hand, if a material of sufficient opacity is used a slight lack of illumination it will be present at the margin (9). An important evolutionary step consisted in the reduction of the amount of metal coverage located in the facial area of the restoration and the extension of the porcelain margins. This eliminates the need to hide the opaqued metal and allowed the use of more translucent pressing materials. The result will consist in a greatly improved gingival illumination, an increased vitality of the restored tooth and a better natural appearance (10).

CONCLUSIONS

Aesthetic and functional parameters that have been identified during diagnosis may be verified, tested and adapted as needed in the definitive restoration. The restoration of the anterior arch is a continuous chal-

lenge between dentist and nature, the great potential of the new ceramics being very satisfactory.

The ultimate goal for ceramic fused to metal restoration is the creation of a perfect aesthetic integration of the restoration with healthy tissues. Fabricating a restoration that is in harmony with the remaining teeth and that express the coronal morphology and natural aspect, requires an understanding of the necessity of achieving this harmony with the adjacent teeth. Metal-ceramic bridges are suitable for long-span situation and can be used when higher stress resistance is required. However, their fabrication requires more tooth reduction and it may be more difficult to achieve a natural-appearing restoration. Replacing metal margins with porcelain ones greatly improves gingival illumination and enhances aesthetic results, but the amount of metal that can be removed up the axial wall of the prepared tooth is limited to the amount of powdered ceramic that can be accurately lifted from the die during the fabrication process.

The evolution of the patient's aesthetic expectations created new type of restoration that selectively uses metal where needed for strength and that eliminates it from the areas where it compromises aesthetics (metal encapsulated pressed-ceramic bridges), so that a large amount of clinical situations can be treated with high aesthetic results. The numerous choices increase the dentist's

responsibilities, as it is not only the diagnosis and treatment planning that is im-

portant but also the communication between the members of the team involved as well as their performance.

REFERENCES

1. Pătrașcu I. *Materiale dentare*. București: Ed. Horanda Press, 2002.
2. Dailey B, Katabi S. Restauration des incisives maxillaires. *Les cahiers de prothese*. 2003; 127: 27-32.
3. Kataoka S, Nishimura Y. *Nature's Morphology*. Chicago: Ed. Quintessence, 2003.
4. Dancy W. Color measurements as quality criteria for clinical shade matching of porcelain crowns. *J Esthet Restor Dent* 2003; 15: 114-122.
5. Gebhardt W. A comprehensive approach for restoring esthetics and function in fixed prosthodontics. *QDT* 2003; 26: 21-47.
6. Gurel G. The science and art of porcelain laminate veneers. *QDT* 2003; 26: 99-111.
7. Adolphi D. *Natural Aesthetics*. Chicago: Ed. Quintessence, 2003.
8. Rufenacht C. *Principles of Esthetic Integration*. Chicago: Ed. Quintessence, 2000.
9. Muia P. *Esthetic Restorations: Improved Dentist-Laboratory Communication*. Chicago: Ed. Quintessence, 1994.
10. Ubassy G. *Shape and Color: The key to Successful Ceramic Restorations*. Chicago: Ed. Quintessence, 1994.

NOUTĂȚI

RESORBȚIA RADICULARĂ ASOCIATĂ CU EROZIUNEA OSULUI MANDIBULAR LA UN PACIENT CU SCLERODERMIE

Sclerodermia se caracterizează prin modificări vasculare și nervoase cutaneo-mucoase și viscerale. Cu toate că este o afecțiune rară, ea se manifestă clinic în decadele trei și patru de viață, fiind de 3-4 ori mai frecventă la femei decât la bărbați. Articolul de față prezintă cazul unei femei de 43 de ani care s-a adresat serviciului de medicină orală având ca motive ale prezentării tulburări masticatorii consecutive pierderii unităților dentare mandibulare. Examenul clinic a evidențiat telangiectazie facială, la nivelul mucoasei palatului dur și pe marginile anterioare linguale. Cu toate că boala parodontală era prezentă, dinții nu prezentau mobilitate. Ortodontografia a evidențiat în schimb o eroziune notabilă a ramului mandibular stâng, a rebordului mandibular și a procesului coronoid stâng. De asemenea, s-a observat resorbția importantă a rădăcinii distale a dintelui 3.8 care coincidea cu existența proceselor erozive mandibulare, asociere care nu a mai fost raportată în literatura de specialitate. Testele termice de stabilire a sensibilității dentare (la rece) aplicate pe dintele 3.8 au condus la răspunsuri identice cu cele ale dinților sănătoși. Resorbția osoasă este recunoscută ca fiind o complicație pe termen lung a sclerodermiei. În această situație, este posibil ca resorbția radiculară să fie o consecință a presiunii determinate de țesutul muco-cutanat aderent de mandibulă care determină inițializarea celulelor inhibitorii ale factorilor de invazie din membranele celulelor din cimentul radicular sau din parodontiul periapical. În plus, la pacienții cu sclerodermie există un dezechilibru al conținutului de calciu și fosfor și o scădere a conținutului de magneziu în dentină. În mod cert resorbția radiculară nu a fost consecința solicitării ocluzale excesive la acest pacient (de Figueiredo MAZ, de Figueiredo JAP, Porter S. Root resorption – associated with mandibular bone erosion in a patient with scleroderma. *J Endodontics* 2008; 34 (1): 102-103).

Gianina Iovan

CHARACTERIZATION OF SOME EXTRACTIVE FRACTIONS ISOLATED FROM RAW *ALLIUM CEPA* L. BULBS

Gabriela Tătăringă¹, Anca Miron², Ioana Păduraru³,
Monica Hăncianu², Eliza Gafițanu⁴, Ursula Stănescu²
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iași
School of Pharmacy

1 Department of Organic Chemistry

2 Department of Pharmacognosy

3 Department of General and Applied Biochemistry

4 Department of Pharmaceutical Technology

CHARACTERIZATION OF SOME EXTRACTIVE FRACTIONS ISOLATED FROM RAW *ALLIUM CEPA* L. BULBS (Abstract): Many recent studies have showed that onion (*Allium cepa* L.) has antioxidant effect which could be of great importance for prevention and treatment of different diseases: diabetes, cancer, cardiovascular and neurodegenerative disorders. The aim of this study was to investigate the antioxidant capacity of two extracts isolated from fresh onion bulbs: an hydroalcoholic extract (codified EC1) and an aqueous extract (codified EC2). **Methods:** Antioxidant capacity was evaluated by three different assays: DPPH scavenging assay, H₂O₂ scavenging assay and reducing power assay. **Results:** Both investigated extracts possess interesting antioxidant properties which are significantly influenced by their chemical composition. **Key words:** *ALLIUM CEPA* L., DPPH SCAVENGING ACTIVITY, HYDROGEN PEROXIDE SCAVENGING ACTIVITY, REDUCING POWER

Onion (*Allium cepa* L.) is one of the most popular vegetables used in our daily diet. It has been extensively studied for its therapeutic uses as antibiotic, antidiabetic, anticancer agent. Roasted or otherwise it is applied as a poultice to wounds, bruises. Onion contains powerful antioxidants: sulphur and numerous phenolic compounds (flavonoids and phenolic acids) (1,2,3).

Therefore, the aim of this study was to investigate the antioxidant activities of two *Allium cepa* L. extracts.

MATERIAL AND METHODS

Preparation of onion extracts

Fresh onion bulbs purchased from a local market were chopped. After 18 hours 96% ethanol (v/v) was added and the

mixture has been macerated for 10 days. Finally, the mixture was filtered and the extract was concentrated under vacuum. The resulting extract was designed as EC1 extract (vegetal material: extract = 5:2).

EC2 extract (vegetal material: extract = 1:2) was obtained by homogenizing fresh onion bulbs with water in a blender. The homogenized mixture was filtered and then centrifuged (1500 rot./min., 10 min.). The clear supernatant was made up to 100 mL with distilled water.

Antioxidant capacity of onion extracts

Antioxidant activity of EC1 and EC2 extracts was investigated by three different assays:

- diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging assay;

- reducing power assay;
 - hydrogen peroxide scavenging assay.
- DPPH radical scavenging assay was carried out as described by Malterud et al. (4).

50 mL of EC1 and EC2 extracts were added to 2.95 mL of methanolic DPPH solution (absorbance at 517 nm = 1 ± 0.05). The decrease in absorbance at 517 nm was measured over a period of 5 minutes.

Percent of DPPH scavenging activity was calculated as:

$$\% = \frac{A_i - A_e}{A_i} \times 100$$

A_i = absorbance before sample addition;

A_e = absorbance over a period of 5 minutes after sample addition.

Quercetine was used as positive control.

Reducing power assay of EC1 and EC2 extracts was evaluated by the method of Yen and Duh (5, 6). Different concentrations of extracts were mixed with 2.5 mL phosphate buffer (pH = 6.6) and 2.5 mL of 1% potassium ferricyanide. The mixtures were incubated for 20 minutes at 50°C and after that there were added 2.5 mL of 10% trichloroacetic acid followed by centrifugation for 10 minutes. 5 mL of supernatant were mixed with 5 mL distilled water and 1 mL 0.1% ferric chloride and the absorbance was measured at 700 nm. Increasing absorbance at 700 nm was

interpreted as an increase in reducing power. Ascorbic acid was used as positive control.

Hydrogen peroxide scavenging assay. The ability of extracts to scavenge hydrogen peroxide (H₂O₂) was assessed by method of Ruch et al. (7). 3.4 mL phosphate buffer (pH=7.4) and 0.6 mL 43 mM H₂O₂ were added to 1 mL extract. The absorbance value (λ=230 nm) of reaction mixture was determined at 5 minutes after H₂O₂ addition. Ascorbic acid was used as positive control.

RESULTS AND DISCUSSIONS

DPPH radical scavenging assay

In the DPPH test, EC1 and EC2 were able to reduce the stable radical DPPH to yellow coloured diphenylpicrylhydrazine. The scavenging activity of EC1 and EC2 on DPPH radical is illustrated in figure 1:

Quercetine in a concentration of 5 mM is a more active scavenger of DPPH compared to EC1 and EC2 extracts. Quercetine showed high percentage inhibition (91.4 %) while EC1 and EC2 showed a lower inhibition (32.6 % and 5%, respectively).

Reducing power assay

The reducing capacity may serve as a significant indicator of the potential antioxidant of investigated extracts (see figure 2).

At the same concentrations, EC1 and EC2 extracts have different reducing

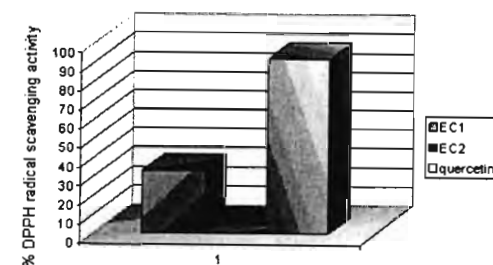


Fig. 1. DPPH radical scavenging activity of EC1 and EC2 extracts

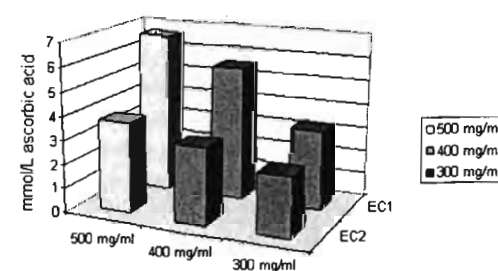


Fig. 2. Reducing power of EC1 and EC2 extracts

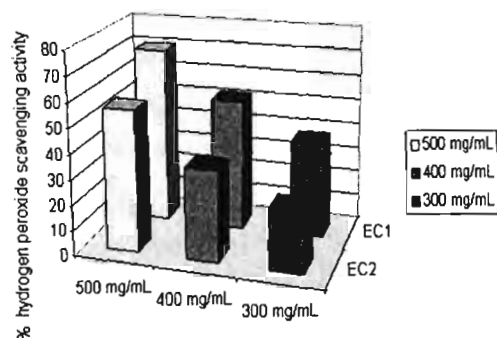


Fig. 3. Hydrogen peroxide scavenging activity of EC1 and EC2 extracts

powers: at 500 mg/mL, EC1 has a reducing power equal to that of a 6.7 mmol/L ascorbic acid solution, while for EC2 the reducing power corresponds to the reducing power of a 3.76 mmol/L ascorbic acid solution.

Hydrogen peroxide scavenging assay

In hydrogen peroxide scavenging assay, EC1 and EC2 extracts have a low activity compared to ascorbic acid (see figure 3).

Investigation of antioxidant potential of EC1 and EC2 extracts showed that:

- both EC1 and EC2 have the ability to scavenge DPPH radicals; EC1 is more active as DPPH scavenger than EC2;

- EC1 and EC2 have different reducing powers: in equivalent concentrations, the reducing power of EC1 is two times higher than the reducing power of EC2. For both EC1 and EC2 reducing power is concentration-dependent;

- both EC1 and EC2 scavenge hydrogen peroxide in a concentration-dependent manner; EC1 is more active as hydrogen peroxide scavenger than EC2.

EC1 has a higher antioxidant capacity than EC2. The antioxidant capacity of both EC1 and EC2 is concentration-dependent and it is strongly influenced by their chemical composition (structure and concentration of antioxidant compounds).

Finally, it can be concluded that the investigated extracts possess interesting antioxidant properties which are significantly influenced by their chemical composition.

REFERENCES

- Block E. The organosulfur chemistry of the genus *Allium* - implications for the organic chemistry of sulfur. *Angewandte Chemie* (International Edition in English) 1992; 31: 1135-1178.
- Breu W. *Allium cepa* L. (onion). Part 1: chemistry and analysis. *Phytomedicine* 1996; 3: 293-306.
- Helen H, Krishnakumar K, Vijayammal PP, Augusti KT. Antioxidant effect of oil onion (*Allium cepa*) on the damages induced by nicotine in rats as compared to α -tokoferol. *Toxicology Letters* 2000; 116 (1-2): 61-68.
- Malterud KE, Farbrot TL, Huse AE, Sund RB. Antioxidant and radical-scavenging effects of anthraquinones and anthrones. *Pharmacology* 1993; 47: 77-85.
- Shon MY, Choi SD, Kahng GG, Nam SH, Sung NJ. Antimutagenic, antioxidant and free radical scavenging activity of ethyl acetate extracts from white, yellow and red onions. *Food and Chemical Toxicology* 2004; 42: 659-666.
- Yen GC, Duh PD. Antioxidative properties of methanolic extracts from peanut hulls. *Journal of the American Oil Chemistry Society* 1993; 70: 383-386.
- Ruch RT, Cheng SJ, Klawns E. Prevention of cytotoxicity and inhibition of intercellular communication by antioxidant catechins isolated from Chinese green tea. *Carcinogenesis* 1989; 10: 1003-1008.

THE STUDY OF SOME POLYPHENOLIC COMPOUNDS FROM *MELISSA OFFICINALIS* L. (LAMIACEAE)

Daniela Hanganu¹, L. Vlase², Lorena Filip³, Camelia Sand⁴, Simona Mirel⁵, L.L. Indrei⁶

"I. Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca

School of Pharmacy

1 Department of Pharmacognosy

2 Department of Pharmaceutical Technique

3 Department of Sanitary Chemistry

5 Department of Techno-medical Devices

"L. Blaga" University Sibiu

School of Agriculture Sciences, Food Industry and Environment Protection Medicine

4 Department of Mountain Engineering

"Gr. T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iași

School of Dental Medicine

6 Department of Hygiene and Nutrition

THE STUDY OF SOME POLYPHENOLIC COMPOUNDS FROM *MELISSA OFFICINALIS* L. (LAMIACEAE) (Abstract): We proposed the analyses of polyphenolic compounds from the *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae) leaves obtained from Medicinal Plant Collection of USAMV Cluj-Napoca. **Material and method:** The study was performed by using spectrophotometric (I) and HPLC methods (II). **Results:** The vegetal product contains 0.64% flavonoids expressed in rutoside and 8.962% phenyl-propane derivatives expressed in caffeic acid (I). HPLC analyses (II) were made after extraction of studied compounds from leaves with ethyl-ether, ethyl acetate and 1-butanol. These extracts were analyzed before and after the hydrolysis of compounds. There were identified 6 polyphenolic compounds: gallic acid, caffeic acid, p-coumaric acid, ferulic acid, luteolin and apigenin. **Conclusion:** The extracted amount of these compounds in chosen solvents depending of their polarity. **Key words:** *MELISSA OFFICINALIS* L., HPLC, POLYPHENOLS

Melissa officinalis L, lemon balm (Lamiaceae) is a mediterranean species which grown spontaneously in south and west of Romania. The medicinal product of this species contains: essential oil (0.1-0.35%) with monoterpenic aldehydes (citronelal, citral), monoterpenic alcohols (citronelal, nerol, geraniol), sesquiterpenes; phenyl-propane derivatives, flavonoids, tannins, pentacyclic triterpenes from oleanan, ursan and lupan series (ursolic acid, oleanolic acid), mucilages (1,2,3,4,5,6).

In this paper we proposed the analyses of polyphenolic compounds of this vegetal product obtained from Medicinal Plant Collection of USAMV Cluj-Napoca. For chemical characterization, we have analyzed qualitatively and quantitatively the flavonoids and phenyl-propane derivatives (caffeic acid derivatives) by high performance liquid chromatography (HPLC), before and after the hydrolysis of extracts made with ethyl-ether, ethyl acetate and 1-butanol. The total amount of phenyl-

propane derivatives respectively flavonoids were quantitative evaluated using spectrophotometric methods.

MATERIALS AND METHODS

We have researched vegetal product-*Melissae folium* obtained from Medicinal Plant Collection of USAMV Cluj-Napoca.

1. Spectrophotometric analyses of total amount of phenyl-propane derivatives respectively of flavonoids were performed using an UV-VIS JASCO V-530 spectrophotometer (7,8).

The quantitative analysis of flavonoids was made using the method described in the Romanian Pharmacopoeia Xth Edition for the drug *Cynarae folium* (8).

The quantitative analysis of phenyl-propane derivatives (caffeic acid derivatives) was made using the method described in Romanian Pharmacopoeia Xth Edition for the drug *Cynarae folium* (7).

2. HPLC analyses (9)

Apparatus and chromatographic conditions: There were used an Agilent 1100 HPLC Series (Agilent, USA) equipped with a degasser G1322A, a quaternary gradient pump G1311A, an autosampler G1311A, a column oven G1316 A, a Zorbax SB-C18 reversed-phase analytical column 100 mm x 3,0 mm i.d., 3,5 µm particle (Agilent, USA), operated at 48°C. The mobile phase was a binary gradient: methanol and buffer solution. The buffer solution was prepared from KH₂PO₄ 40 mM solution and the pH was adjusted to 2.3 with 85% orthophosphoric acid. The gradient begun with linear gradient started at 5% to 42% methanol over the first 35 minutes, followed by isocratic elution with 42% methanol over the next 3 minutes. The flow rate was 1ml/min

and data were collected at 330 nm. The injection volume was 5 µl.

Detection: UV detector at 330 nm. All compounds were identified by comparison of their retention times with those of the standards.

Samples preparation: 30.00 g dried vegetal product were degreased with dichloromethane in the Soxhlet apparatus until the extractive solution became colorless. Then, the vegetal product was extracted with methanol in the Soxhlet apparatus for 4 hours. The methanolic solution was concentrated under reduced pressure at 35°C and the remaining residue was dissolved in 100 ml hot water. After cooling, three extractions of the same sample were performed in the separating funnel using ethyl-ether, ethyl acetate and 1-butanol. These solutions were analyzed by HPLC.

In order to study the flavonoid aglycons a hydrolysis with HCl 2 N, at boiling for 40 min. was performed on each extract.

RESULTS AND DISCUSSIONS

The content in flavonoids and phenyl-propane derivatives (table I) of the studied vegetal material were comparative with those from literature and these show a good quality of the vegetal material.

In figures 1-4 are presented the HPLC chromatograms of standards, ethyl-ether extract before the hydrolysis (BH), ethyl acetate extract after the hydrolysis (AH) respectively 1-butanol extract after the hydrolysis (AH). There were used as standards: 1- caffeic acid (Rt 3,27), 2- gentisic acid (Rt 3,76), 3- caffeic acid (Rt 6,10), 4- chlorogenic acid (Rt 6,80), 5- p-cumaric acid (Rt 9,49), 6- ferulic acid (Rt 12,80), 7- sinapic acid (Rt 15,01), 8- cichoric acid (Rt

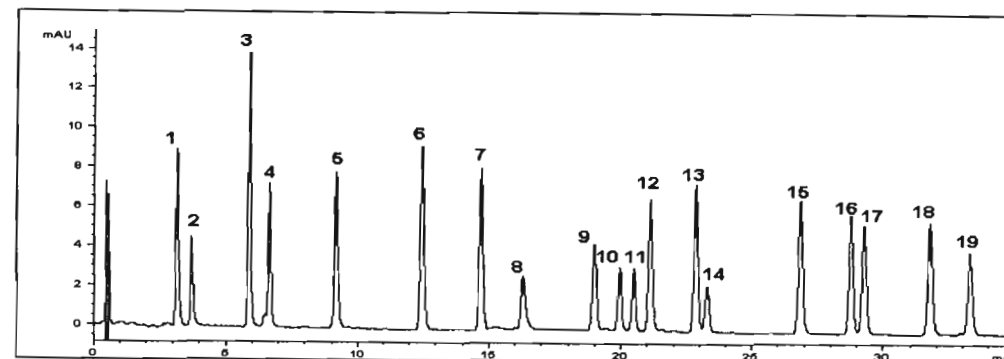


Fig. 1. The HPLC chromatogram of standards

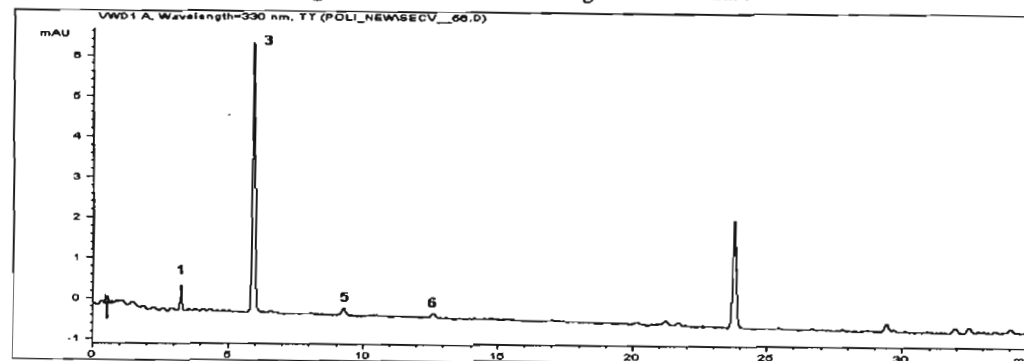


Fig. 2. The HPLC chromatogram of ethyl-ether extract before the hydrolysis (BH)

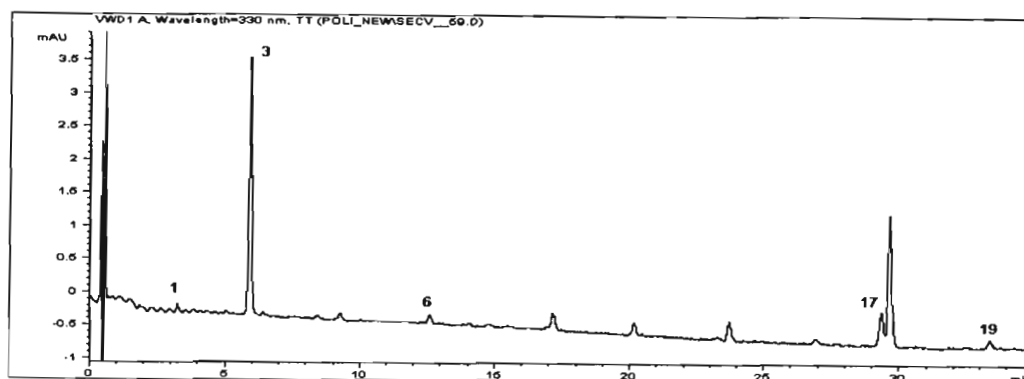


Fig. 3. The HPLC chromatogram of ethyl acetate extract after the hydrolysis (AH)

15,83), 9- hyperozid (Rt 19,32), 10-isoquercitrin (Rt 20,27), 11-rutozide (Rt 20,78), 12-miricetol (Rt 21,2), 13-fisetin (Rt 23,1), 14-quercitrin (Rt 23,64), 15- quercetol (Rt 27,57), 16-patuletin (Rt 29,39), 17- luteolin (Rt 29,93), 18-kaempferol (Rt 32,50), 19- apigenin (Rt 33,95).

There were identified 6 polyphenolic compounds: caffeic acid, p-coumaric acid, ferulic acid, luteolin and apigenin. The quantification of the identified polyphenols was made based on calibration curves. For this compounds the parameters of calibration curves are pre-

TABLE I
The results of spectrophotometric analyses

Flavonoids (% rutoside)	Phenyl-propane derivatives (% caffeic acid)
0.64	8.962

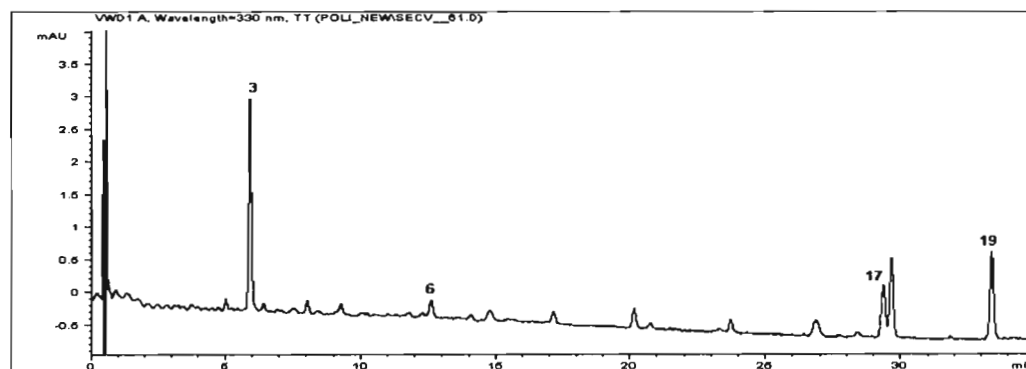


Fig. 4. The HPLC chromatogram of 1-buthanol extract after the hydrolysis (AH)

TABLE II
The parameters of calibration curves

No.	Standard	Rt	slope	intercept
1	Caftaric acid	3.27	25.282	-0.988
3	Caffeic acid	6.10	45.845	-0.981
5	p-coumaric acid	9.49	33.230	-0.326
6	Ferulic acid	12.80	39.558	-1.017
17	Luteolin	29.93	28.927	-0.761
19	Apigenin	33.95	20.403	-0.909

sented in table II.

The extraction of these compounds in the chosen solvents are different depending of their polarity. The same compound can be extracted in different solvents but the yield of the extraction is different. The hydrolysis process can destroy some of the compounds and that explain the small amounts of some compounds in hydrolysed extracts.

The caftaric acid was extracted in both, ethyl-ether and ethyl acetate. After hydrolysis, a significant decrease of the concentration of this compound can be observed in both extracts, as a result of the damage determined by the hydrolysis conditions. The caffeic acid was extracted in all solvents. After hydrolysis, all extracts contain caffeic acid. Before hydrolysis, the ethyl-ether extract contains a higher concentra-

TABLE III
The results of quantitative HPLC analyses

Polyphenolic compounds	Concentration (mg / 100g vegetal product)					
	Ethyl-ether extract BH	Ethyl-ether extract AH	Ethyl acetate extract BH	Ethyl acetate extract AH	1-buthanol extract BH	1-buthanol extract AH
caftaric acid	31.59	14.58	20.8	16.6	-	-
caffeic acid	195.78	71	97.4	121.8	23.2	102.8
p-coumaric acid	10.37	-	-	-	-	-
ferulic acid	10.2	-	-	10.25	-	15.8
luteolin	-	-	-	45.24	-	66.4
apigenin	-	-	-	23.4	-	145.2

tion of this compound than after hydrolysis. The 1-buthanol extract after hydrolysis contains a higher concentration of caffeic acid than those before hydrolysis. After hydrolysis, the increase of caffeic acid concentration is a result of the hydrolysis of its esters and this is the evidence of existence also of the caffeic acid as esters in vegetal material. The p-coumaric acid was extracted only in ethyl-ether extract, as free acid. The ferulic acid was extracted in ethyl-ether. After hydrolysis it was identified in ethyl acetate and 1-buthanol extracts too. This demonstrates that in vegetal product this compound is present as esters.

The luteolin and apigenin can be identified only in ethyl acetate and 1-buthanol extracts after hydrolysis. They are aglycones obtained by the hydrolysis of their O-glycosides, the form under that they are present in vegetal material.

The amount of the identified compounds in the studied extracts can be seen in table III.

CONCLUSIONS

There were proposed the analyses of polyphenolic compounds from *Melissae folium* obtained from Medicinal Plant Collection of USAMV Cluj-Napoca by using spectrophotometric and HPLC methods.

The vegetal product contains 0.64% flavonoids expressed in rutoside and 8.962% phenyl-propane derivatives expressed in caffeic acid.

The polyphenolic compounds (flavonoids and caffeic acid derivatives) were analyzed by HPLC, after extraction with ethyl-ether, ethyl acetate and 1-buthanol. There were analyzed the extracts before and after the hydrolysis of compounds.

Qualitative and quantitative analyses (HPLC) were performed on caftaric acid, caffeic acid, p-coumaric acid, ferulic acid, luteolin and apigenin. The extraction of these compounds depends on their polarity.

The results show that the studied vegetal material has a good quality.

REFERENCES

1. Wichtl M. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Stuttgart: Ed. Medpharm, 1994.
2. Ciulei I, Grigorescu E, Stănescu U. *Plante medicinale. Fitochimie și fitoterapie*, vol. I, II. București: Ed. Medicală, 1993, 426-427, 87-90.
3. Istudor V. *Farmacognosie, Fitochimie, Fitoterapie*. vol. II. București: Ed. Medicală, 1998.
4. Stănescu U, Miron A, Hâncianu M, Aprutoșoie C. *Bazele farmaceutice, farmacologice și clinice ale fitoterapiei*. vol. I. Iași: Ed. "Gr.T. Popa", 2002.
5. Bruneton J. *Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes medicinales*. 3^e ed. Londre, Paris, New York: Tec&Doc, 1999, 531-533.
6. Stănescu U, Miron A, Hâncianu M, Aprutoșoie C. *Plantele medicinale de la A la Z. Monografii ale produselor de interes terapeutic*. Iași: Ed. "Gr.T. Popa", 2004.
7. *** *Farmacopeea Română*. Ed. IX. București: Ed. Medicală, 1976.
8. *** *Farmacopeea Română*. Ed. X. București: Ed. Medicală, 1993.
9. Leucuța S, Vlase L, Gocan S, Radu L, Fodorea C. Determination of phenolic compounds from *Geranium sanguineum* by HPLC. *J Liq Chrom & Rel Technol* 2005; 28: 3109-3117.

DEGRADATION OF POLYVINYL CHLORIDE (PVC) / HYDROLYZED COLLAGEN (HC) BLENDS ACTIVE SLUDGE TEST

Gabriela-Elena Agafiței¹, Mihaela Pascu², Georgeta Cazacu¹, Cornelia Vasile¹

¹ "P. Poni" Institute of Macromolecular Chemistry Iași

"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iași

School of Pharmacy

² Department of Biophysics

DEGRADATION OF POLYVINYL CHLORIDE (PVC) / HYDROLYZED COLLAGEN (HC) BLENDS ACTIVE SLUDGE TEST (Abstract): Biodegradable polymers represent a solution for the environment protection: they decrease the landfill space, by declining the petrochemical sources, and offer also an alternative solution for the recycling. **Materials and methods:** The behavior during degradation in the presence of active sludge of some polyvinyl chloride (PVC) based blends with variable content of hydrolyzed collagen (HC) has been followed. Some samples were subjected to UV irradiation, for 30 hours. The modifications induced in the environment by the polymer systems (pH variation, bacterial composition), as well as the changes of the properties of the blends (weight losses, aspect etc.) were studied. **Results:** During the first moments of degradation in active sludge, all the samples absorbed water, behavior which favored the biodegradation. The bacteriological analysis of the sludge indicates the presence of some microbiological species. Generally, the populations of microorganisms decrease, excepting the sulphito-reducing anaerobes, the actinomycetes and other anaerobes. **Conclusions:** PVC/HC blends are degraded with a significant rate in active sewage sludge. More susceptible for the degradation are the UV irradiated blends. After the migration of the components with a small molecular mass in the environment, the natural polymer is degraded. The degradation effect increases with the content in the natural polymer. **Key words:** POLYVINYL CHLORIDE, HYDROLYZED COLLAGEN, BLENDS, BIODEGRADABILITY

Biodegradable polymers are materials with a wide range of applications, such as: agriculture (mulch films, flower pots, fertilizers with controlled delivery), food packing, containers etc. Biodegradable polymers represent a solution for the environment protection: they decrease the landfill space, by declining the petrochemical sources, and offer also an alternative solution for the recycling (1). The degree and the rate of biodegradation depend on the chemical composition of the polymer and on its environment, and so there is no a single optimal method for determining the biodegradation

characteristics.

Plasticized PVC (pPVC) is highly susceptible to microbial attack in many different environmental situations. The problem was first identified in U.S. government reports of the deterioration of military equipment, and subsequent reports described the deterioration of commercial pPVC products (2). Biodeterioration of pPVC is now known to occur in a wide range of industrial, commercial, and structural applications (3,4).

The degradation susceptibility of pPVC results from the presence of plasticizers, commonly organic acid esters such as

dioctyl phthalate (DOP) and dioctyl adipate (DOA), added to modify physical or mechanical properties of the polymer. Both bacteria (5,6,7) and fungi (8,9) can degrade ester-based plasticizers. Loss of plasticizers from pPVC due to microbial degradation results in brittleness, shrinkage, and ultimately failure of the pPVC in its intended application.

Microbial deterioration of pPVC has been studied extensively *in vitro*. Many studies have examined the resistance of pPVC formulations incorporating biocides to colonization by test organisms. Other research has determined biodegradability by measuring changes in the physical properties of pPVC, such as changes in tensile strength (10), mass (11), or electrical properties (12) during biodegradation (13).

In our previous papers (14,15,16,17), it was established that pPVC/HC blends present a good compatibility and biocompatibility, are not cytotoxic and could be used in the biomedical domain.

The principal objectives of this work were to examine the behavior of pPVC under the action of the microorganisms from the sewage sludge, and also to establish the effect of the polymer, additives and their degradation products on the environment.

EXPERIMENTAL

Materials

PVC of medical use (OLTCHIM – Râmnicu Vâlcea, Romania) was obtained by suspension polymerization, having the following characteristics: $Kw = 70$, absorption of plasticizers: 11.2%, oxidoreducing substances: 3 ml 0.01N $KMnO_4$ /100 ml(0.1N), water and volatile substances, 0.1 % ash, granulation 0.05-0.25. PVC was plasticized with 56 % and 77 % di(2-ethylhexyl)phthalate reported to the dry PVC (pPVC 56 and, respectively, pPVC 77) and stabilized with a system containing Ca/Zn stearate and soybean oil.

The hydrolyzed collagen (HC) was obtained by the kindness of the National Institute of Research and Development for the Biological Sciences, Bucharest, Romania. The hydrolyzed collagen was obtained by acidic hydrolyse of the bovine skin. The samples were obtained by a process of dry spraying, using a BUCHI 190 MINI SPRAY DRYER device. This collagen is a collagen of I and III type, being a agglomeration of peptides; the elemental composition is: 42.7% C, 10.8% H, 12.2% N and 34.3% O. The average molecular weight, determined by GPC in a solution of dimethyl formamide, was of 99000 Da, and the polydispersity is of 1.66. Thermal stability is up to 180°C.

The used compatibilizing agents were EPMA1803 and EPMA1820, ethylene-propylene copolymers grafted with maleic anhydride (MA), supplied by EXXON Chemicals. EPMA 1803 contains 0.7 wt% MA, while EPMA 1820 contains 0.3 wt% MA. The average composition reported to the mass was: 43 wt% ethylene and 57 wt% propylene.

The binary blends pPVC/HC and the ternary ones pPVC/HC/compatibilizing agent were prepared by successive operations of melting/pressing, method followed by compression, extruding, granulation. The melting temperature ranges from 80 to 110°C, the temperature profile in the extruding and granulation sections being 90, 100, 110, 125°C, at a rotation speed between 45 and 70 rpm. The melting time was about 5 minutes. The compression was realized at a pression of 300 kgf/cm², and a temperature of 150°C.

We used the following limits of composition: pPVC 100 phr, HC between 5 and 60 phr. The compositions for the studied samples are presented (tab. I). The obtained blends are semi-opaques, with a yellow colour, which becomes more intense by increasing the content of HC.

TABLE I
Composition of the PVC based blends subjected to degradation

Sample/Symbol	Content of HC in respect to the pPVC (phr)	Additives (phr)
pPVC 56	0	0
pPVC 56/5 HC	5	0
pPVC 56/20 HC	20	0
pPVC 56/30 HC	30	0
pPVC 56/40 HC	40	0
pPVC 56/50 HC	50	0
pPVC 56/60 HC	60	0
pPVC 56/20 HC/EPMA 1803-5	20	5
pPVC 56/30 HC/EPMA 1803-5	30	5
pPVC 56/40 HC/EPMA	40	10
pPVC 56/50 HC/EPMA 1803-15	50	15
pPVC 56/60 HC/EPMA 1803-15	60	15
pPVC 56/20 HC/EPMA 1820-5	20	5
pPVC 56/50 HC/EPMA 1820-15	50	15 EPMA 1820
pPVC 56/40 HC/EPMA 1820-40	40	40 EPMA 1820
pPVC 56/60 HC/EPMA 1820-15	60	15 EPMA 1820
pPVC 77	0	0
pPVC 77/5 HC	5	0
pPVC 77/20 HC	20	0

The test of activated sludge: It is well known that the sludge not enough fermented, resulted from the stations for the treatment of the waste water, contains micro-organisms, which development depends on the humidity, the pH, the degree of aeration of the organic substrate. For some samples we realized, before the degradation in sewage sludge and, respectively, before the soil burial test (see part II of this paper), an irradiation with UV rays. The samples were exposed, during 30 h, at UV irradiation (30 W). The irradiated and non-irradiated samples were introduced in sewage sludge, for one month and then they were characterized.

The sewage sludge samples were biologically investigated, by the Institute for the Protection of the Environment, Vaslui, Romania. Generally, the development in sludge of phytosanitary indices (the num-

ber of total germes, total coli and fecals, streptococs, anaerobs sulphito-reducing, yeast and mould, actinomycetes of candida) was followed.

The biodegradability tests for the samples immersed in activated sludge were followed by: determination of the weight loss, the activated sewage sludge analysis and the determination of the content in pigments and microelements.

For studying the changes in the polymeric samples during degradation, the following methods were used: differential scanning calorimetry (DSC) and IR spectroscopy.

The IR spectra were recorded on a SPECORD M-80 Carl Zeiss Jena, the samples being incorporated in tablets of KBr.

The DSC measurements were realized on a DSC 12E device, in the following conditions: the heating rate 12°C/min in

N₂ atmosphere, for a flow of 50 mL/min. The mass of the sample varied between 6.7 and 13.5 mg, and the temperature between 20 and 25°C. Between recording the DSC curves, the samples were dried in vacuum, at 25°C.

RESULTS AND DISCUSSIONS

It is well known that, after the processes of photo-biodegradation, water absorption and the darkening of the samples occur and, if an intensification of the degradation processes appears, weight losses due to the release of some volatile compounds in the environment can occur.

Some samples were subjected to UV irradiation, for 30 hours. After the irradiation, changes in the texture of some samples was observed. After applying an UV treatment, morphological and structural modifications can appear; these ones could subsequently influence the degradation process.

During the first moments of the degradation in activated sludge or by soil burial, all the samples absorbed water (the initial weight of the samples increased), behavior which favored the biodegradation. The aspect of the samples after the degradation

indicates modifications in the surface properties. An increase of the roughness, the loss of elasticity for pPVC 77 and pPVC 56 blends, the appearance of cracks and exfoliations of the samples, a slight non-uniform bleaching were observed (fig. 1).

Variations of the weight after sludge biodegradation, for two months, are presented in tab. II.

From the data presented in tab. II, it could be observed that the weight losses are significant after the mentioned degradation interval (> 35 %); these are higher than the plasticizer percent in the sample, this meaning that not only the plasticizer is released during the environmental degradation, but also some degradation products. Weight losses increase with increasing the content of hydrolyzed collagen in the sample. It seems that the unmodified HC and its degradation products are firstly released in the sewage sludge.

Generally, for the biodegraded samples with a HC content between 5 and 60 phr, the mass losses significant decrease with respect to the corresponding non-irradiated samples. It is possible that, during irradiation, the reactive groups of the collagen and of the compatibilizer form crosslinks

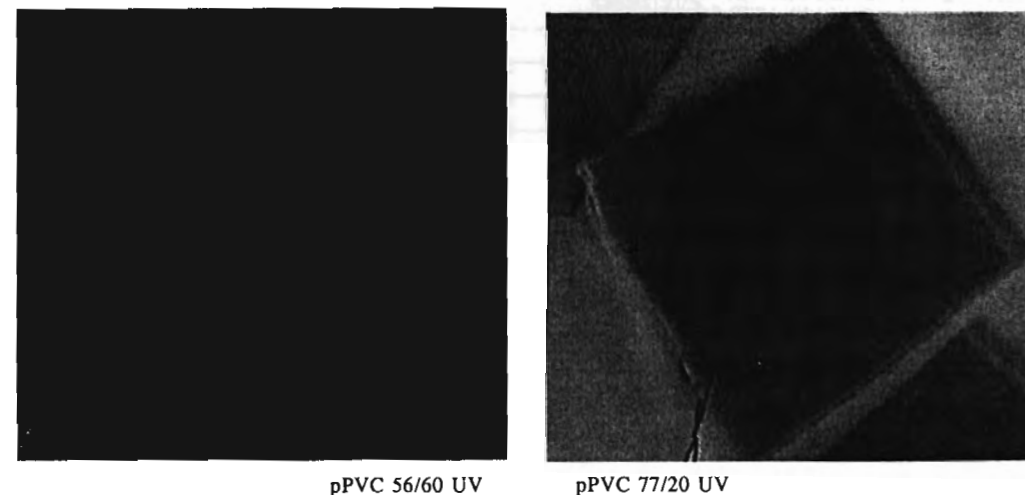


Fig. 1. The aspect of the samples after degradation in sludge

TABLE II
Variations of the mass loss after sewage sludge biodegradation of pPVC and its blends with HC, for two months

Sample	Δm (%)
pPVC 56	45
pPVC 56, UV	53.58
pPVC 56/5 HC	58.62
pPVC 56/5 HC, UV	47.61
pPVC 56/20 HC	56.67
pPVC 56/20 HC, UV	49.51
pPVC 56/30 HC	47.99
pPVC 56/30 HC, UV	51.48
pPVC 56/40 HC	65.20
pPVC 56/40 HC, UV	58.99
pPVC 56/50 HC	53.29
pPVC 56/50 HC, UV	66.84
pPVC 56/60 HC	69.74
pPVC 56/60 HC, UV	63.77
pPVC 56/20 HC/EPMA 1803-5	54.58
pPVC 56/20 HC/EPMA 1803-5 UV	48.41
pPVC 56/30 HC/EPMA 1803-5	51.99
pPVC 56/30 HC/EPMA 1803-5 UV	57.19
pPVC 56/40 HC/EPMA 1803-10	55.94
pPVC 56/40 HC/EPMA 1803-10 UV	49.62
pPVC 56/50 HC/EPMA 1803-15	53.29
pPVC 56/50 HC/EPMA 1803-15 UV	66.84
pPVC 56/60 HC/EPMA 1803-15	62.75
pPVC 56/60 HC/EPMA 1803-15 UV	67.91
pPVC 56/20 HC/EPMA 1820-5	46.19
pPVC 56/20 HC/EPMA 1820-5 UV	58.76
pPVC 56/30 HC/EPMA 1820-5	56.85
pPVC 56/30 HC/EPMA 1820-5, UV	51.24
pPVC 56/50 HC/EPMA 1820-15	60.70
pPVC 56/50 HC/EPMA 1820-15, UV	60.58
pPVC 56/40 HC/EPMA 1820-40	62.51
pPVC 56/40 HC/EPMA 1820-40, UV	57.49
pPVC 56/60 HC/EPMA 1820-15	62.58
pPVC 56/60 HC/EPMA 1820-15, UV	62.83
pPVC 77	42.14
pPVC 77, UV	39.97
pPVC 77/5 HC	47.36
pPVC 77/5 HC, UV	53.63
pPVC 77/20 HC	38.41
pPVC 77/20 HC, UV	64.13

Table III
Bacteriological composition, at the beginning and after one month, for the active sludge used for the biodegradation

Microorganisms in the sludge	Quantity (number /g of dry sludge)			
	Initial	Après un mois		
		In the vessel with pPVC 77 sample	In the vessel with pPVC 56 sample with additives	In the vessel with pPVC 56 sample
Total number of germs at 37°C	245,5x10 ⁶	43.247 x 10 ⁶	47.224 x 10 ⁶	54.407 x 10 ⁶
Total Coli	119 x 10 ⁶	7.8 x 10 ⁶	5.04 x 10 ⁶	19 x 10 ⁶
Fecal Coli	77 x 10 ⁶	3.6 x 10 ⁶	3.36 x 10 ⁶	13.2 x 10 ⁶
Streptococs	24,5 x 10 ⁶	3.4 x 10 ⁶	1.132 x 10 ⁶	7 x 10 ⁶
Total number of germs at 22°C	342,2 x 10 ⁶	62.894 x 10 ⁶	86.48 x 10 ⁶	99.548 x 10 ⁶
Sulphito-reducing anaerobs	19,6 x 10 ⁶	12 x 10 ⁶	48 x 10 ⁶	89 x 10 ⁶
Moulds	5,054*10 ⁶	0.0108*10 ⁶	0.125*10 ⁶	0.24*10 ⁶
Actinomycets	0,196 x 10 ⁶	1.2 x 10 ⁶	2.76 x 10 ⁶	1.8 x 10 ⁶
Candida	0,952 x 10 ⁶	0.1005 x 10 ⁶	0.2532 x 10 ⁶	0.254 x 10 ⁶
Other anaerobs	-	30 x 10 ⁶	21.6 x 10 ⁶	3.1 x 10 ⁶

that hinder the release of collagen in the environment. Generally, when compatibilizers are added, the weight loss does not change significantly. However, the samples containing EPMA 1820 present a mass loss slightly higher than that for EPMA 1803 samples. By adding EPMA 1803-1820, the release of DEHO and of HC from the samples is generally prevented.

The highest mass loss was evidenced for T 56/60 sample (69.74 wt%). For the correct interpretation of these data, samples of the same polymer system were immersed in distilled water. It was observed that HC (partially hydrolyzed) and the DEHP are released from the samples (the mass loss after three weeks is of almost 6-7 %).

The initial analysis of the active sludge evidenced that this one has a dark black colour, with a strong smell, the pH being between 5.5 and 7, and its humidity of 92.80 %. During the biodegradation process, the smell becomes more intense, due to the products which result after the fermentation processes which can take place during the biodegradation, and also due to

the modifications of the biological environment.

The bacteriological analysis of the sludge indicates the presence of some microbiological species (tab. III) and of the corresponding populations, expressed in microorganisms / g of dry sludge. These ones are changed after degradation.

Generally, the populations of microorganisms decrease, excepting the sulphito-reducing anaerobs, the actinomycets and

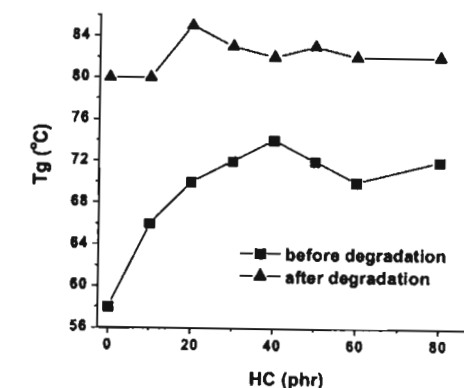


Fig. 2. Variation of the second order transition temperature with the HC content

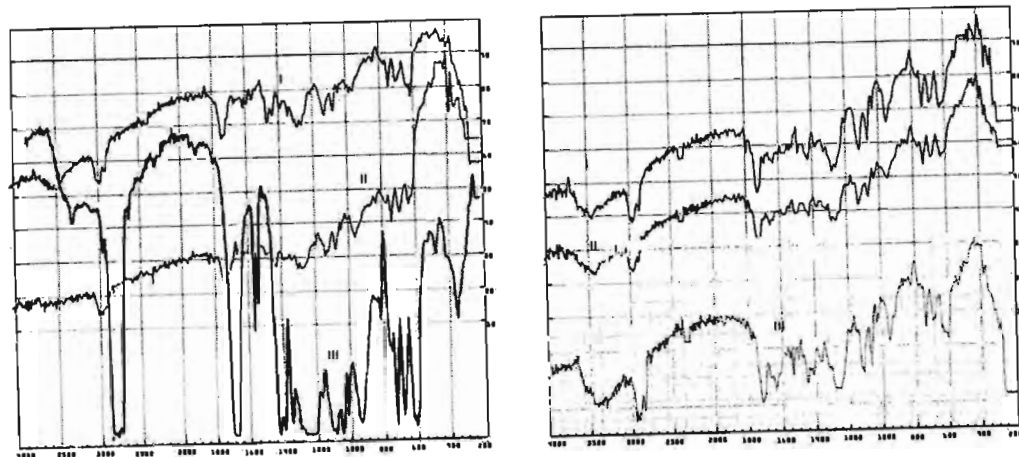


Fig. 3. IR spectra for: (left) pPVC and (right) pPVC/20HC samples, before and after one month of degradation. (left) I – degraded pPVC; II – UV photodegraded pPVC; III – initial pPVC; (right) I – degraded pPVC/20 HC; II – photodegraded pPVC/20 HC; III – initial pPVC/20 HC

other anaerobes. In the vessel containing pPVC56 sample, the decrease of the microbial population is the smallest with respect to the vessels containing other samples. The compatibilizers hinder the DEHP migration in the samples. For the pPVC77 sample which contains the highest DEHP percentage, this effect is more pronounced. It could be, thus, concluded that DEHP presents a toxic action on the microorganisms from the sludge.

From the DSC curves, it can be observed that the values of the second order transition temperatures (T_g) increase for the samples biodegraded in sludge when compared with the initial samples (fig. 2). This behavior could be a consequence of the plasticized loss, as well as of some cross-linking processes which take place in the irradiated sample or during the degradation. On the other hand, IR spectra (fig. 3) show that the bands corresponding to the additives disappear, the spectra of the degraded samples being much simpler; in the

same time, the bands are larger, bands corresponding to the hydroxyl and carbonyl groups ($1700\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$) appear, evidencing that near crosslinks, other structural modifications take place.

CONCLUSIONS

PVC/HC blends are degraded with a significant rate in active sewage sludge. More susceptible for the degradation are the UV irradiated blends. Before the degradation, a process of water absorption by the hydrophilic component of the system (the natural polymer) takes place. In the first stage of the process, the migration of the components with a small molecular mass (such as the plasticizer, dioctylphthalate) in the environment is produced and, after that, the natural polymer is degraded; the degradation effect increases with the content in the natural polymer. The structure and the properties of the polymer samples are significantly changed, because of their degradation.

REFERENCES

1. Bastioli C. *Handbook of Biodegradable Polymers*. Shawbury: RAPRA Technol. Publ., 2005.
2. Girard TA, Koda CF. Staining of PVC. *Modern Plastics* 1959; 36: 148-155.
3. Flemming HC. Relevance of biofilms for the biodeterioration of surfaces of polymeric materials. *Polym Degrad Stab* 1998; 59: 309-31.
4. Gaylarde CC, Morton LHG. Deteriogenic biofilms on buildings and their control: a review. *Biofouling* 1999; 14: 59-74.
5. Booth GH, Cooper AW, Robb GA. Bacterial degradation of plasticized PVC. *J Appl Bacteriol* 1968; 31: 305-310.
6. Booth GH, Robb JA. Bacterial degradation of plasticized PVC-effect of some physical properties. *J Appl Chem* 1968; 18: 194-199.
7. Eaton RW, Ribbons DW. Utilization of phthalate esters by micrococci. *Arch Microbiol* 1982; 132: 185-188.
8. Berk S, Ebert H, Teitell L. Utilization of plasticizers and related organic compounds by fungi. *Indust Eng Chem* 1957; 49: 1115-1124.
9. Roberts WT, Davidson PM. Growth characteristics of selected fungi on polyvinyl chloride film. *Appl Environ Microbiol* 1986; 51: 673-676.
10. Yabannavar AV, Bartha R. Methods for assessment of biodegradability of plastic films in soil. *Appl Environ Microbiol* 1994; 60: 3608-3614.
11. Cavett, JJ, Woodrow MN. A rapid method for determining degradation of plasticized PVC by microorganisms. In: Walters AH, Elphick JJ editors. *Biodeterioration of materials-microbiological and allied aspects*. Proceedings of the 1st International Biodeterioration Symposium, London, United Kingdom: Elsevier, 1968, 162-169.
12. Wasserbauer R, Blahník R. Microbial corrosion of electrical equipment. Analysis of causes and consequences: a review. *Int Biodegrad Bull* 1975; 11: 9-15.
13. Webb JS, Nixon M, Eastwood IM et al. Fungal Colonization and Biodeterioration of Plasticized Polyvinyl Chloride. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66: 3194-3200.
14. Lungu M, Pascu MC, Bumbu GG et al. Bioartificial polymeric materials based on Plasticized PVC/ Natural Polymer Blends. I. Binary Plasticized PVC/Hydrolyzed Collagen Blends. *Intern J Polym Mater* 2004; 53: 525-540.
15. Pascu MC, Lungu M, Bumbu GG et al. Bioartificial polymeric materials based on Soft PVC/ Natural Polymer Blends III. Soft PVC/Hydrolyzed Collagen blends Containing graft copolymers as reactive Compatibilizers. In: Zaikov GE and Lobo VMM editors. *Biochemistry and Chemistry. Research and Development*. New York: Nova Science Publishers Inc., 2003, 49-72.
16. Vasile C, Dascălu MC, Lungu M et al. Maleic Anhydride Grafted polyolefins (Exxelor[™]) as reactive compatibilizing agents in natural polymer/synthetic polymer blends, Additives'2003, San Francisco April, 2003.
17. Bumbu GG, Pascu MC, Lungu M et al. Bioartificial Polymeric Materials based on plasticized PVC/Hydrolyzed Collagen Blends, 11th Panhellenic Pharmaceutical Congress and The First International Pharmaceutical Congress, Greece, Athena, 2003.

MIDAS

INTELLIGENT PLATFORM FOR MEDICAL SERVICES, SUPPORT FOR DECISION OPTIMIZATION IN VIRTUAL MEDICAL COMMUNITIES

D. Arotăreț¹, C.M. Toma², M. Turnea¹, Vasilica Toma³

"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iași

School of Medical Bioengineering

1 Department of Informatics

2 Department of National and European Programmes

School of Dental Medicine

3 Department of Paediatric Dentistry

MIDAS, INTELLIGENT PLATFORM FOR MEDICAL SERVICES, SUPPORT FOR DECISION OPTIMIZATION IN VIRTUAL MEDICAL COMMUNITIES (Abstract): The paper describes the implementation of a open multifunctional platform - MIDAS - for heterogeneous medical data management – support for optimization of clinical decision in virtual medical communities. The objectives of this intelligent environment are: diagnostic easier by access to heterogeneous medical data, a virtual support for medical personal in order to reduce medical errors, fast access to resources for education and improvement of medical education for physicians and students. The structure of the platform is based on a core module and a number of dedicated modules that give an important advantage as reconfigurable platform depending on necessities. The core module tries to be as general as possible in order to be used in the future as core model in a platform focused on dentistry cases. **Key words:** HEALTHCARE, PATIENT, HEALTH INFORMATION, SOFTWARE FOR HEALTH CARE

Today the dimension and complexity of informations from healthcare area grow up so much that the processing of informations become an important component in the healthcare process. It is obviously that this sector become one in which the exchange of informations it's very intense and is assured by the new information and communication technologies. These technologies uphold medical research programmes, improve the management of the medical activities, spreading of new methods and knowledges in medical area and also the orientation to medicine based on proves. The increase of quality, safety and efficiency of medical services are the most important goal of e-health concept. The informations'

volume and complexity and knowledges from medical field, the increased specialization, the appearance of new procedures and treatments leads to growing of the importance of medical information in delivering the healthcare services. It is obviously that healthcare sector become one in which the development of information depends on information and communication technologies.

Internet will become the effective strategy in exchanging informations in healthcare services. One of the most important aspects of exchanging medical informations is the possibility gives to specialists to exchange informations and consult each other, through creation of one database which contains text informations and images re-

MIDAS

garding interesting and unusual medical cases and which permit doctors to establish the exact diagnostics, medical procedures and treatments (1). The e-health applications and tools can assure easy and fast access to the informations, an efficient dialog between specialists. The multifunctional platform which will be developed through MIDAS project will be a tool for specialised medical personnel who will have access in a short period of time to comprehensive informations about one medical behavior, scheme interventions or indicated treatments, offering in the same time support for the exchange of informations with specialists from the same medical field, with the goal to put the correct diagnostic and establish the best medical treatment.

The development of quality and efficiency of medical act will bring benefits to patients through improvement of the healthcare status, reducing time and the treatments costs, decreasing of medical errors

due to wrong diagnostics or incorrect applied treatments.

MATERIAL AND METHOD

The work describes the informational platform which is accessible through Internet for development of an intelligent environment which can administrate the medical data (text, static and dynamics images), with the goal to optimize the diagnosis and decision process to contribute to reduction of medical errors and growing quality of medical act.

The conceptual model of informational platform can be describes like in figure 1.

The medical experts will access the informational platform to create the descriptive models which will define the relations between informations and medical images (including multimedia files). Also these will define a parameter set and attributes to constitute virtual medical communities. The users will use the informational platform

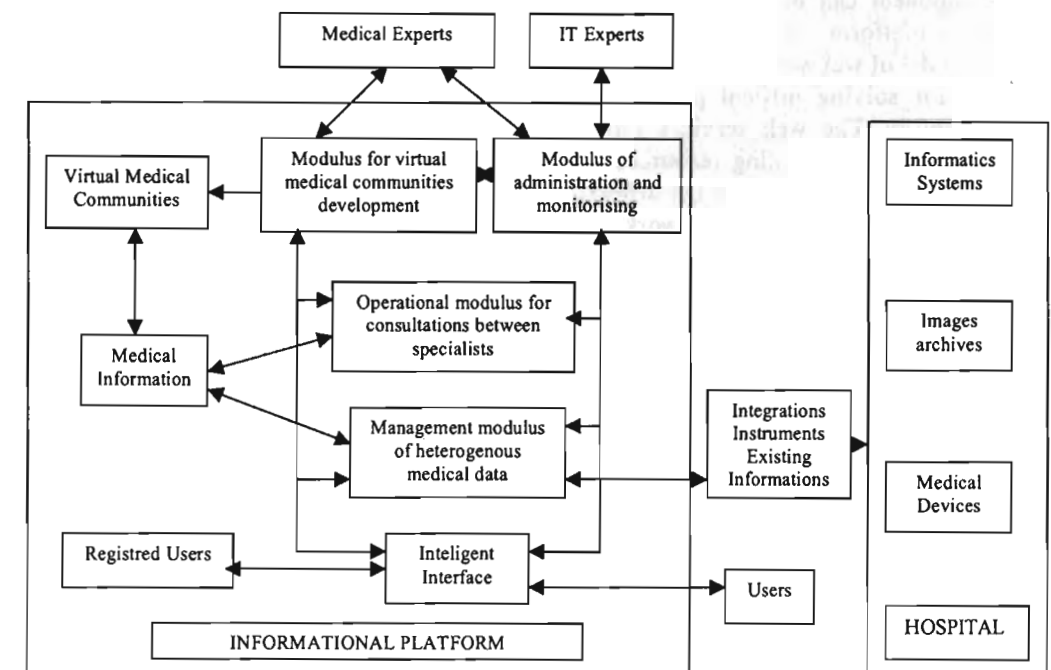


Fig. 1. The architecture of informational platform

with the scope to establish a dialog with the system to improve the clinical decision. In this way users can interact with system to publish a particular case which need attention or to ask for more informations to optimize medical decision. The platform facilitate dialog and consultations between specialists, setting the descriptive models of acquisition of medical data, informations and medical images, as well as displaying these thorough an intelligent, graphic and friendly interface.

The main advantages of using web (3) informations and technologies are:

- We recommend especially in complex applications, heterogeneous environments

- Highly scalability, working identical indifferently from the next developments and also from the capacity of solving demands;

- Flexibility, modifications involving interventions only on the connection level;
- Unlimited possibilities of development, each component can be develop separately on another platform, in proper language.

The model of web services offer an ideal platform for solving difficult problems of interoperability. The web services follows putting together the existing resources and to deliver interoperability through different applications, over the Internet network (4):

- Functional, through capacity of a two or many systems exchanging informations. This requires the agreement on si-

milar network protocols such as Internet networks or added value networks; transport protocols HTTP, FTP SMT builded form messages such as XML or EDI (*Electronic Data Interchange*) (2);

- Semantic, through information capacity to be understandable at a conceptual level.

The solution is implementation and exploitation of a framework Web with SOA support (5).

The virtual medical communities and online communities of practice represent a framework of telemedicine that has the scope to transfer the knowledge among physicians using the Internet network. The virtual medical community is build around small and specialized group of users.

The virtual medical communities that actually exist can be classified in following categories:

- Medical sites that are focused of patient's informal and offer free consulting for physicians pe section of ask/answer type and which underline the patient's presence at physicians;

- On-line assistance medical sites according to lunar subscription;

- Patients's social communities, the most frequently organized around forum of discussions.

- Professional communities by publishing medical papers an medical news which generally require the record of patients and subscription for full paper visualization.

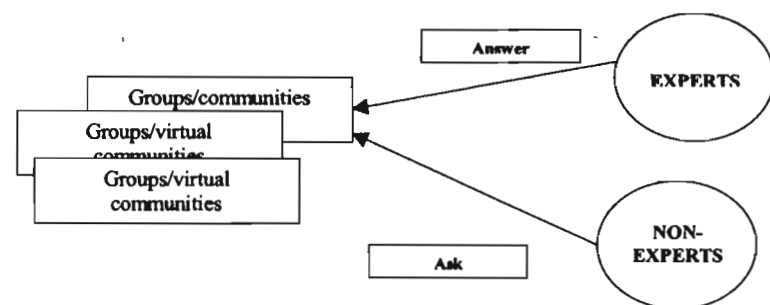


Fig. 2. The general constitutive principle of professional virtual community

The advantage of virtual medical communities:

- Offer access to valuable information irrespective of time or space;

- Contribute to improvement of medical decisions;

- Contribute to continuous professional improvement.

A good example of possible application of virtual medical community is represented by virtual guard room dedicated to citizens which have medical and social complex needs. These communities use systems and personnel like in real guard room from a real hospital having as working object the preventive home medical assistance.

These applications have the following objectives:

- To act according to some foreseen based on evidence as results from modeling algorithm of predicted risk;

- To provide an administration of multidisciplinary cases;

- To serve as communication node key for all the persons involved in healthcare of patient with complex needs;

- To offer intuitive working systems that can attract both patients and physicians.

CONCLUSIONS

By economic point of view, the usage of informatic framework will save up money due to efficiency of clinical decision process by reduction of labor hours for diagnosis and treatment so as to sequel the financial costs.

By social point of view, the effects of usage of informatic framework will be: the improvement of quality and efficiency of healthcare services, the reduction of medical errors by access to medical data based on scientific knowledge and the best practices.

The medical virtual communities can offer: tools for relationship administration among members, tools for documents/content administration, tools for presentation and paper administration, journals, tools for examinations, online certifications, forum of discussions and mail in real-time, tools for clinical records, results, tools for on-line meeting scheduling, virtual space for exhibitions.

Actually, a very large volume of data exists but these data cannot be retrieved and processed. Some parts of semantic web network can be accomplished using actual network. The semantic web network offer instead a standard which facilitate the implementation and automatization of services.

REFERENCES

1. Ghosh H, Chaudhury S, Kashyap K, Maiti B. Ontology specification and integration for multimedia applications. In: *Ontologies in the Context of Information Systems*. New York: Springer, 2007.
2. Buraga S. *Tehnologii XML*. Iași: Ed. Polirom, 2006.
3. Heinemann Fr, Rau C. *Web Programming in ABAP with the SAP Web Application Server*. Rockville: SAP PRESS, 2005.
4. Gabarro SA. *Web Application Design and Implementation: Apache 2, PHP5, MySQL, JavaScript, and Linux/UNIX*. Los Vaqueros Circle, Los Alamitos: Wiley-IEEE Computer Society Press, 2006.
5. Taylor A, Buege B, Layman R. *J2EE & Java: Developing Secure Web Applications with Java Technology*. New York: McGraw-Hill/OsborneMedia, 2002.

A PSYCHO-VERBAL STIMULATION INTERFACE FOR THE COGNITIVE EVOKED POTENTIALS ACQUISITION

B. Dionisie¹, H. Costin², Veronica Luca³

"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iași
School of Medicine

1 Department of Functional Testing

3 Department of Pathophysiology

2 School of Medical Bioengineering

A PSYCHO-VERBAL STIMULATION INTERFACE FOR THE COGNITIVE EVOKED POTENTIALS ACQUISITION (Abstract): The psycho-verbal stimulation interface, created by us, represents an IT extension of an *EEG / EMG device* dedicated for the human brain Evoked Potentials acquisitions (*EPs*). **Methods:** The psycho-verbal stimulation interface was created as a .NET application and was written in the C# language with respect to the OOP paradigm. It uses the *TTL logic* to command the *EPs* acquisition module. The signal is send on the parallel port (LPT1) to the *EPs* device by a dedicated hardware interface. The software module was designed as a multithreading application in order to perform more than one operation once. **Results:** The stimulus sample can be customized as text, image or both and each stimulus sequence follows also a fully configurable time schema. The application can measure the patient's reaction time to each stimulus sample, which are finally centralized on a list control. The system can save both the test sequences and the EEG diagrams in digital formats; the resulted files can be stored and delivered online using the Telemes web application. **Conclusions:** The Telmes project implemented a secured & scalable telemedical centers network dedicated to the telemonitoring & teleconsulting services, and the psycho-verbal stimulation interface is one of the instruments devoted to these goals. The psycho-verbal stimulation interface can be used as a medical research tool for study the cognitive processes of reading, memory or learning using the endogenous visual event related potentials, as good as a instrument of training the recovery of sensitive language, which can be delivered at home by the neurologist specialist as daily lists programs. The visual evoked potentials and the reaction times collected from the patients can facilitate a prognostic diagnosis of recovery the language. **Key words:** PSYCHO-VERBAL STIMULATION INTERFACE, EVOKED POTENTIALS, E-HEALTH, BIOTECHNOLOGY

The Evoked Potentials methods are derived from the basic Electroencephalography technique (EEG), which records the electrical brain activity in rest condition (sensory, motor and psychical relaxation).

The EEG is the electronic documentation of the summated excitatory and inhibitory post-synaptic potentials generated in the brain. Our brain is a source of variable

alternated electromagnetic fields characterized as electric cerebral rhythms: alpha - α , beta - β , theta - θ , delta - δ rhythms. These four rhythms form the basic background noise of the brain alive. (1)

The organized electric activity of brain correlated with the sensory-sensitive perceptions, the motor and mental activities is very small and discrete and it is drowned

into the background noise of the brain. To exhibit these electric activities it should isolate one single stimulus and correlates the recording with the onset of stimulus first of all, and second it should magnify these so called *evoked / event related potentials* by a computerized averaging technique which super-imposes the recordings (2).

The evoked / event related potentials are time-locked with constant latencies and the average potentials will enhance, while in the same time random background EEG activity will cancel out. The reduction of background noise will depend by the square root of the number of stimuli. The majority *EPs* devices have the facility to reject the artifacts generated by muscle activity, by detecting the EMG pattern (3).

For study the cognitive processes like recognition, memory or learning, it need meaningful stimuli such written words or images, and to analyze the potentials which occur in a late temporal window, more than 300 ms. Many of the later components are highly sensitive to change in the state of the subject, the meaning of the stimulus, and the processing demands of the task (Rugg & Coles 1995) and for these reasons are named *endogenous evoked potentials* (4). Some of the late component such N400, P650 are described in a various experiment using English language since 80's and 90's, but this technique has no standard for clinical approach (5). Moreover, we don't find any studies in late *EPs* using Romanian language, which is a phonemic language, because many of the EEG - EMG devices for *EPs* has not extension for stimulus-detection of cognitive potentials used in research. For these reasons we conceive a devoted *Psycho-verbal stimulation interface for the late visual Evoked Potentials acquisition medical devices* (6).

MATERIALS AND METHODS

The psycho-verbal stimulation interface

was designed as a .NET application and was written in the C++ language with respect to the OOP paradigm. It uses a TTL hardware interface to command the *EPs* acquisition module. The signal is send on the parallel port (LPT1) to the *EPs* device. The application displays the stimulus sequence and can measure the patient's reaction times.

The software module was designed as an OOP application. Basically, the variables and methods were encapsulated in four classes, listed below:

- the *MainWindow* class which derives *Windows.Forms.Forms* pattern class and encapsulates methods attached to the interface controls events;
- the *SlideShow* class contains functions used to display the stimulus sequence and to measure patients reaction;
- the *ItemData* which encapsulates data and methods used to define the stimulus item;
- the *PortAccess* class which owns the LPT1 access means.

The subject is exposed to a stimulus sequence composed by items implemented in *ItemData*; one instance of *ItemData* is logically assigned to a stimulus sample; each item contains text and / or image; the stimulus sequence is defined as an array list of items; the data structure contains dedicated methods for basic operations (to set/get data to/from items). *ItemData* contains also a variable called *reaction times* which stores the patient's reaction times to the current stimulus sample.

The *PortAccess* class contains the static *output (...)* method used to generate the TTL signal for the *EPs acquisition module*; in order to call it, a name qualifier is used. The method is imported from a *.dll file called *inout32.dll* and it has two parameters: the port's address and the output value.

The *SlideShow* class includes a list of *ItemData* as data members. It contains me-

thods meant to draw the items and to reset the screen following a predefined timing schema; the *Form2_KeyDown (...)* method listens to the events raised by the keyboard; this one is used to measure the patient's reaction times to the stimulus samples. The result is displayed on the list control on the main window. The *ApplyTTL ()* method calls *output ()*, member of the *PortAccess* Class as it was already mentioned; the dependence is shown in the class diagram. This class contains also the *DrawImage ()*, *DrawString ()* and *ResetScreenandData ()* method which are meant to draw items, respectively to reset the screen.

The means used to build the stimulus sequence are implemented in the *Main Window* class. Here are the methods used to customize the time scheduling for the sequence and the sequence itself. The list control allows editing the stimulus associated to each item. Timings can be set using the dedicated *groupbox* called "*Timpi de pauza/persistenta imagine*" which contains four controls type *textbox* meant to set the *pre-exposed*, the *exposing time* and a random pause after the stimulus reset (*inferior and superior limits of randomized pause*). This module includes a *save ()* function which is designed to save the sequence of items as a file; there are two load functions, one for the file old format used in the previous version of this stimulation inter-

face and the other for the actual version which saves also the patient's reaction.

TECHNOLOGIES

The psycho-verbal stimulation interface implements multithreading; the main thread deals with *events* connected to the main window controls and execute the events attached methods; it commands also the secondary thread which shows the stimulus sequence and listens to the keyboard events in order to measure the patient's reaction.

The file *inpout32.dll* contains the output (...) function used to write data on the LPT1 port. In order to import the method, a static reference to the *.dll file is used; actually the *inpout32.dll* file is a passive COM server which provides an access mean to LPT1 I/O port.

The hardware interface is designed around a 74LS00 quad 2-input NAND Gate. The circuit is powered by the USB port. The simplified schema of the hardware interface (fig. 1) and the montage are shown below (fig. 2).

The input signal is taken from the D_0 , D_1 data pins of the LPT1 port; they are connected to the A_1 , B_1 circuit inputs. The second NAND gate is used to invert the signal because the EPs device responds on

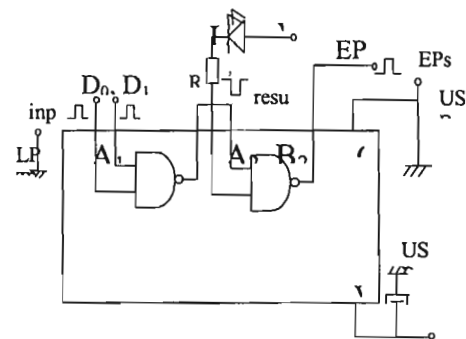


Fig. 1. The hardware connector interface scheme



Fig. 2. The hardware connector interface montage

the positive front. A LED diode is placed on the output of the first NAND gate in order to test the interface. The circuit is used to calibrate the TTL impulse parameters for the EPs command input. As it was always mentioned the V_{CC} was taken from the USB port and the GND both from the USB and LPT1 ports.

RESULTS

The software module was designed as a *multithreading application* in order to perform more than one operation once.

1. Commands the evoked potentials acquisition using a TTL hardware interface connector, through a parallel port (LPT1); the hardware interface is powered by USB port.

The TTL hardware interface command can be tested lighting a led, and software can also regulate the TTL duration more than 1msec, up to 9999 sec. The TTL signal is selected using a written "yes" ("da") for the interested stimuli on the list created, or it is not selected if it's omitted.

2. Exhibits the stimulus sample as text, image or both using a customized time schema including: *pre-exposed*, the *exposing time*; a *black screen random pause after the stimulus reset* (7).

- The text stimuli was delivered as lists of word or sentences, with customized font size 8 – 120 and colors, in 1/3 inferior part of screen on a black background

- The word can be exposed one by one, or as syntagma (two or more words).

- We created thematic list of word: nouns, verbs, adjectives, adjectival syntagmata, nouns syntagmata with logic or anomalous sense, sentences exposed word by word or syntagmatic. (8)

- Images are attached in all kind of formats (jpg, bmp, png), are correlated or not with text and are exhibited in 2/3 superior of screen

3. Measure the patient's reaction to each stimulus sample; a list control centralizes the measured reactions for the stimulus sequence. The reaction is considered "po-

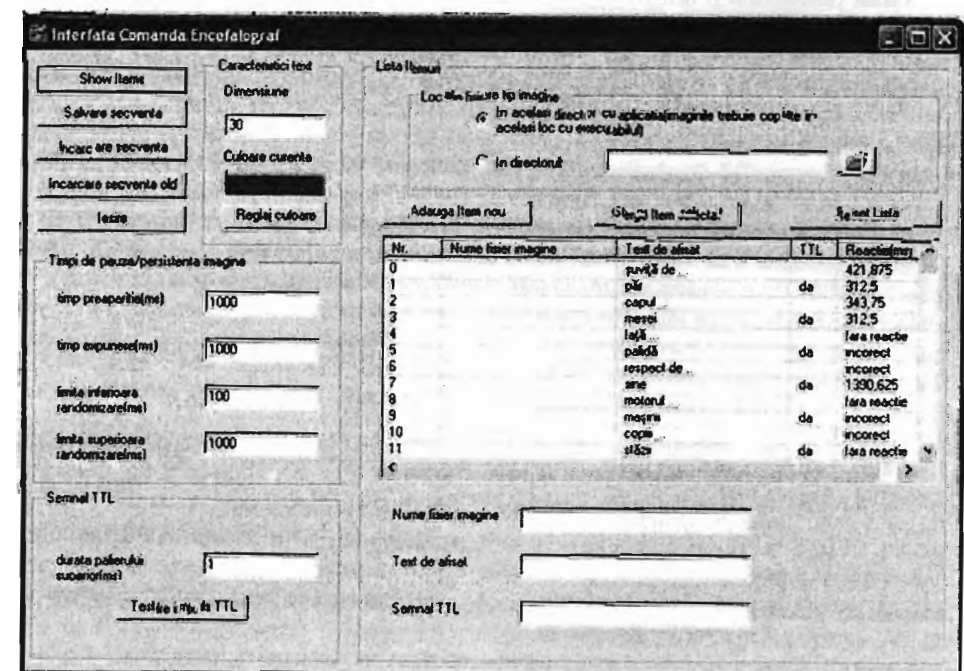


Fig. 3. Software stimulation interface after reaction times assessment

sitive" if the subject is pressing a key during the exposing time & pause time; "incorrect reaction" if the key is pressed in the pre-exposed time (between TTL signal and exposure item); "without reaction" if the key is not pressed or is pressed the key on the next exposed item (fig. 3.).

4. Storing and transferring files

- The system can save both the test sequences, the reaction times list after the test and the EPs diagrams in digital formats; the resulted files can be stored and delivered online using the *Telmes* web application (1).

CONCLUSIONS

The psycho-verbal stimulation interface can be used:

- As an extension to EEG/EMG – EPs devices, the system can be used as a medical research tool for study the cognitive processes of recognition, reading, memory or learning using the endogenous visual event related potentials (9).
- As an independent instrument of training the recovery of sensitive language,

which can be delivered online / offline at home by the neurolinguist specialist as daily lists programs, using the *Telmes* web application.

The system can save both the test sequences and the EPs diagrams in digital formats; the resulted files can be stored and delivered. The *Telmes* project implemented a secured & scalable telemedical centers network dedicated to the *telemonitoring & teleconsulting services*, and the psycho-verbal stimulation interface can be one of the instruments devoted to these goals.

- The advantage of system is that can be adapted for any language by creating any kind of stimuli or personalized stimuli for each subject depending on age, knowledge, profession, language deficits.

- The visual evoked potentials and the reaction times collected from the patients can facilitate a prognostic diagnosis of recovery the language, and so it's creating an instrument that can monitors the rehabilitation the verbal communication or training the performance of reading, memory and learning (10).

REFERENCES

- Bulancea C. Notes of Conference. 8th Libre Software Meeting. Amiens, France July, 2007, accessed 1.10.07 <http://www.rmll.info/article252.html?lang=en>
- Costin H. Notes of Conference. "Gheorghe Marinescu" Symposium of The National Neuroscience Society of Romania with international participation. The Romanian Academy Library, Bucharest, June 2-3, 2007. <http://www.snn.ro/simp07/simp07eng/index.html> accessed 1.10.07.
- Schloerscheidt AM, Rugg MD. The impact of change in stimulus format on the electrophysiological indices of recognition. *Neuropsychologia*. 2004; 42: 451-466.
- Handy T. *Event related potentials: A methods handbook*; Cambridge, MA: MIT Press, 2005.
- Hagoort P. On Broca, brain, and binding: a new framework. *Trends in Cognitive Sciences* 2005; 9: 416-423.
- Caplan D. Language and the brain. *Handbook of psycholinguistics*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1995.
- Jackendoff R. *Semantic structures*. Cambridge, MA: MIT Press, 2002.
- Kaan E, Swaab T. The brain circuitry of syntactic comprehension. *Trends in Cognitive Sciences* 2002; 6: 350-355.
- Martin RC. Language processing: Functional organization and neuroanatomical basis. *Annual Review of Psychology* 2003; 54: 55-89.
- Ullman MT. A neurocognitive perspective on language: the declarative / procedural model. *Nature Reviews Neuroscience* 2001; 2: 717-726.

MEMBRANE POROASE PE BAZĂ DE COLAGEN ȘI CHITOSAN PENTRU INGINERIA TISULARĂ POST-ARSURĂ

Oana Sorina Năstăsescu¹, I.M. Popa¹, Liliana Vereștiuc², Maria Butnaru², Dana Baran²

Universitatea Tehnică "Gh. Asachi" Iași

¹ Facultatea de Inginerie Chimică și Protecția Mediului

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

² Facultatea de Bioinginerie Medicală

SCAFFOLDS BASED ON COLLAGEN AND CHITOSAN FOR POST-BURN TISSUE ENGINEERING (Abstract): Porous scaffolds based on collagen and chitosan have been obtained from mixed biopolymeric solutions and mixture freeze-drying method in the purpose of using them as materials for post-burns tissue regeneration. **Material and method**: Soluble collagen from bovine leather was obtained by acid-base extraction (isoelectric pH = 4.82). Two types of chitosan (CS I, $M_w=755.900$, de-acetylating degree of 79.2% and CS II, $M_w=309.900$, de-acetylating degree of 79.7%), were provided by Vascon Co., Canada. Various compositions were prepared and then structurally and morphologically characterized. *In vitro* degradation studies were performed in buffered collagenase or chitosanase solutions, respectively, and the kinetic data were analysed. Materials effect on the tissue regeneration was tested on heat-induced burns in Wistar rats by covering the damaged tissue with collagen-chitosan scaffolds for a period of 28 days. Materials were changed every 7 days. At the end of the follow-up period skin tissue samples were harvested for histological investigation. **Results**: By freeze-drying of collagen-chitosan solutions porous scaffolds were obtained with a lamellar morphology and porosity closer to chitosan than to collagen. *In vitro* degradation tests in simulated body fluid with collagenase revealed a decrease of the degradation rate of the collagen by mixing with chitosan. By using chitosan with lower molecular weight the degradation rate of the materials was decreased too, and the influence of the proportion of chitosan in composition diminished; stronger interactions between polymers hinder the enzyme diffusion to the following aminoacids groups: glycine - leucine (Gly-Leu), glycine - isoleucine (Gly-Ile), alanine-proline-glycine/leucine (-Ala-Pro-Gly-/Leu-). *In vivo* tests and histological examination revealed a differentiated repair process of the post-combustional wounds in accordance with the scaffold-type influence. **Conclusion**: Scaffolds based on collagen and chitosan are biocompatible materials with promising results for tissue regeneration of the wounds. **Key words**: COLLAGEN, CHITOSAN, SCAFFOLDS, TISSUE REGENERATION, BURNS

Materialele collagenice au fost tot mai mult asociate cu noțiunea de regenerare tisulară ca urmare a multiplelor avantaje ale acestora: biocompatibilitate, biodegradabilitate, lipsa toxicității, posibilitatea crescută de obținere din țesuturi animale (1). Matricile de collagen stimulează producerea de collagen de neoformație, favorizând creșterea, diferențierea, replicarea și activitatea

metabolică a celulelor. De exemplu, fibroblaștii cultivați pe matrici de collagen s-au diferențiat într-un mod ce mimează activitatea celulară *in vivo*, manifestând și morfologie și metabolism aproape identice (2).

Colagenul nativ este rezistent la acțiunea de degradare a proteazelor la pH neutru, dar în stare denaturată este susceptibil la acțiunea collagenazei, dar și la acțiunea

proteazelor nespecifice (de exemplu, tripsină, pepsină). Colagenaza hidrolizează legăturile polipeptidice din toate tipurile de materiale colagenice. Procesul are loc în zonele în care peptidele nu participă la formarea structurii elicoidale tropocolagenice. Scindarea legăturilor amidice dintre glicină și amioacidul vecin va conduce la formarea de tripeptide având legături terminale de glicină.

S-a observat că moleculele individuale de collagen polimerizează spontan *in vitro* în fibre consistente, care pot forma ulterior structuri organizate mai mari (3). Collagenul poate fi modificat pentru reticulare intra- și intermoleculară, ceea ce contribuie la formarea de fibrile, fibre și mănunchiuri macroscopice de fibre care pot servi la formarea de țesut (4).

Toate procedeele de sterilizare a suporturilor pe bază de collagen produc, mai mult sau mai puțin, modificări în structura collagenului, care-l fac mai susceptibil la degradarea enzimatică *in vivo*, reducând proprietățile sale ca suport pentru regenerarea țesutului-gazd; cea mai mare acuratețe și eficiență în sterilizarea collagenului o prezintă metoda expunerii la radiații γ , în doză optimă de 2.5 Mrad, iar fracționarea moleculară produsă poate fi redusă prin reticulări adiționale (5).

Reticulările suplimentare ale collagenului, prin tratarea cu agenți de reticulare (săruri bazice de crom, de aluminiu, cu aldehydă formică, glutarică etc.), prin tratamente fizice (iradiere UV, uscare prin înghețare, încălzire) sau prin amestecare cu alți polimeri (cu acid hialuronic, PLA, PGA, PLGA, chitosan etc.) (6) sunt menite să sporească rezistența mecanică și rezistența la acțiunea enzimelor, pentru a-i mări rezistența la biodegradare, să-i limiteze caracteristicile de umflare și să-i scadă solubilitatea (7). Dintre polimeri, chitosanul prezintă proprietăți care-l indică ca partener în obținerea unor suporturi cu performanțe

crescute.

Chitosanul, este un polizaharid obținut prin deacetilarea chitinei, este hidrofil, netoxic, biocompatibil și biodegradabil. Unitatea monomerică N-acetil-D glucozamină din chitosan apare și în acidul hialuronic, o macromoleculă extracelulară importantă pentru vindecarea plăgilor. Din acest motiv, chitosanul se așteaptă să prezinte caracteristici favorabile pentru regenerarea rapidă a pielii și pentru accelerarea vindecării rănilor, adecvate pentru o gamă largă de aplicații, de la simple materiale pentru acoperirea rănilor până la matrici artificiale sofisticate (8).

Chitosanul este insolubil în apă sau solvenți organici, dar, ca orice poliamină este solubil în soluții diluate de acizi (pH sub 6). Se dizolvă în HCl și soluții de acizi organici cum ar fi acidul formic, acetic, oxalic și lactic (9). Solubilitatea este controlată și de gradul de deacetilare și se estimează că pentru a atinge o bună solubilitate, acesta trebuie să fie mai mare de 85%. Caracteristicile de solubilitate ale chitosanului limitează obținerea de amestecuri cu collagen compatibile în soluții la sisteme realizate în mediu acid, care ulterior pot fi transformate în structuri poroase prin liofilizare sau precipitare.

Lucrarea prezintă rezultatele experimentale privind obținerea și caracterizarea de materiale poroase pe bază de collagen și chitosan, analizându-se influența masei moleculare a chitosanului asupra rezistenței la degradare și biocompatibilității suporturilor, în vederea evaluării potențialului de utilizare în chirurgia plastică și reparatorie, în tratamentul arsurilor.

MATERIAL ȘI METODE

Pentru experiment s-a utilizat collagen obținut din piele bovină, proteina fiind extrasă prin tratament combinat acido-bazic ($[\eta] = 4,256 \text{ dl/g}$, pH izoelectric = 4,82). Două tipuri de chitosan (CS I, $M_w =$

755.900, grad de deacetilare 79,2% și CS II, $M_w = 309.900$, grad de deacetilare 79,7%), provenite de la Vascon Co. Canada au fost utilizate pentru studiul influenței masei moleculare asupra proprietăților materialelor poroase. Soluțiile de collagen și chitosan (1% (w/w) în 0,5 M acid acetic) s-au amestecat, sub agitare puternică până la formarea unui amestec omogen. Materialele poroase s-au obținut prin depunerea în tăvițe de polipropilenă a soluției de amestec de polimeri și liofilizare la -51°C , timp de 24h. Materialele poroase rezultate au fost menținute în exicator cu CaCl_2 , timp de 48 h, pentru eliminarea urmelor de solvent, după care au fost supuse caracterizării.

Analiza prin microscopie electronică de baleaj (SEM). Datele de microscopie electronică de baleaj s-au obținut în vederea caracterizării morfologice (porozitate, distribuția porilor) a membranelor poroase pe bază de collagen și chitosan rezultate după liofilizare.

Studii de degradare *in vitro*. Testele de degradare *in vitro* s-au realizat prin imersarea materialelor poroase în soluție tampon conținând enzime specifice (colagenază, respectiv chitosanază), la temperatura de 37°C . Cantitatea de collagen degradat s-a măsurat prin metode analitice (evaluarea cantității de grupări α -aminice). Pentru chitosan s-a măsurat cantitatea de unități terminale formate prin degradare, utilizându-se metoda cu fericianură de potasiu și determinări de spectroscopie UV-VIS (10,11). Pe baza unei curbe etalon, cu pantă negativă, s-a calculat cantitatea de legătură glicozidică degradată.

Teste *in vivo*. Testarea *in vivo* a biocompatibilității celor două tipuri (I, II) de materiale poroase pe bază de collagen/chitosan s-a realizat pe șobolani masculi adulți Wistar, cu o greutate de $160 \pm 10 \text{ g}$, aparent sănătoși. Animalele au fost împărțite în trei loturi (L) a câte opt exemplare: la două loturi (L1, L2) s-au utilizat biomaterialele de eva-

luat, iar al treilea (L3) a reprezentat lotul martor. Sub anestezie generală, fiecărui șobolan i s-a produs o arsură experimentală de grad II, cu diametrul de circa 1 cm, la nivelul regiunii interscapulare. În acest scop s-a aplicat, timp de 10 secunde, pe pielea în prealabil epilată, o plăcuță metalică încălzită. Anestezicul folosit a fost eterul etilic. La L1 și L2, zona de arsură s-a acoperit cu un pansament format din câte un tip de material poros pe bază de collagen și chitosan (raport de amestecare polimeri de 60% collagen și 40% chitosan), menținut în loc printr-un bandaj peritoracal cu leucoplast. Pansamentele s-au schimbat săptămânal. La L3, zona de arsură a fost lăsată liberă. Experimentul a durat 28 de zile, interval după care animalele au fost sacrificate. S-a recoltat țesut de la nivelul leziunii, pentru examen histologic. S-au efectuat secțiuni la parafină, colorate cu amestec tricromic Masson.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Datele de analiză a structurii morfologice a materialelor poroase pe bază de collagen – chitosan prin microscopie electronică de baleaj (SEM) sunt prezentate în figura 1. Se observă faptul că prin liofilizarea amestecurilor collagen – chitosan se obțin formațiuni de tip lamelar mai apropiate de structura poroasă a chitosanului decât de cea a collagenului.

Datele privind comportarea *in vitro* a materialelor poroase pe bază de Col-CS, în medii conținând colagenază sunt prezentate în figura 2.

Colagenaza este o enzimă specifică pentru collagen, care recunoaște următoarele grupuri de aminoacizi: glicină-leucină (Gly-Leu), glicină-izoleucină (Gly-Ile), alanină-prolină-glicină/leucină (-Ala-Pro-Gly-/Leu-). Hidroliza catalizată de colagenază a biomaterialului cu componentă colagenică se realizează în două etape. Într-o primă etapă are loc fixarea enzimei la substrat

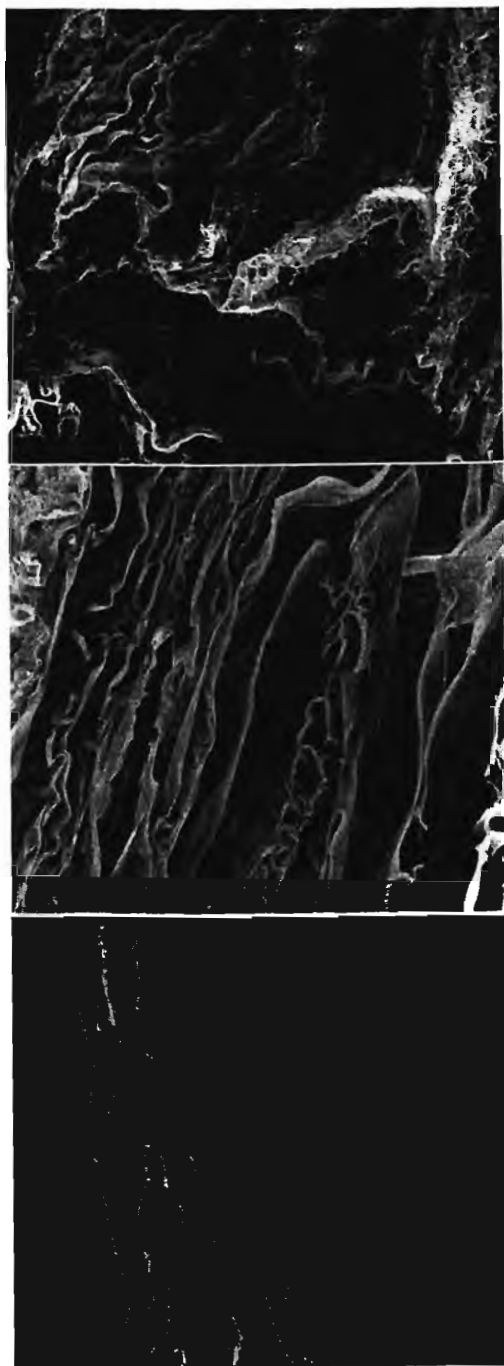


Fig. 1. Date de microscopie electronică de baleiaj pentru materialele poroase collagen-chitosan (x300); a) collagen; b) collagen-chitosan; c) chitosan

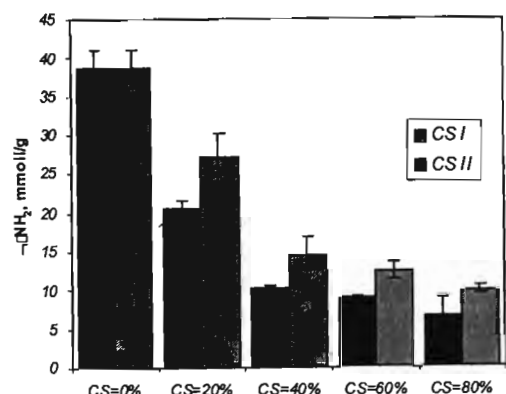


Fig. 2. Gradul de degradare *in vitro* a materialelor poroase pe bază de Col-CS în funcție de timp, în prezența collagenazei

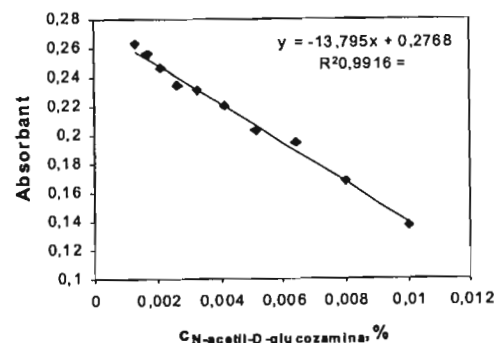


Fig. 3. Curba etalon pentru determinarea concentrației de rest terminal N-acetil-D-glucozamină

(biomaterial), apoi se produce ruperea la situsurile specifice, corespunzătoare grupurilor de aminoacizi pentru care enzima prezintă specificitate. Condițiile de mediu (pH, tăria ionică, prezența unor inhibitori enzimatici) precum și caracteristicile de biomaterial (compoziție, structură supramoleculară) sunt parametri care influențează în mod semnificativ, atât accesul enzimei la grupurile de aminoacizi, cât și obținerea unor complexi enzimă - substrat susceptibili la hidroliza legăturii peptidice în proteină.

Introducerea chitosanului în bureții de collagen determină o diminuare a vitezei de degradare a materialului; cu cât cantitatea

de chitosan în compoziție este mai mare cu atât gradul de degradare se diminuează. Acest fapt, este benefic aplicațiilor medicale în refacerea arsurilor, fiind bine-cunoscut dezavantajul produselor collagenice comerciale, care sunt caracterizate de o biodegradare mult prea rapidă în comparație cu rata producerii endogene de nou țesut. Diminuarea masei moleculare a chitosanului contribuie la obținerea unor reacții *in vitro* mai lente, în sensul că viteza de degradare scade mai puțin accentuat în raport cu proporția de chitosan din amestec. Gradul de degradare al materialelor pe bază de collagen și chitosan CS I este, de asemenea, mult diminuat față de chitosan CS II, care are masă moleculară mai mică. Fenomenul se consideră a fi determinat de interacțiunile mai puternice manifestate între collagen și chitosanul CS I, care nu permit accesul enzimei la funcțiile peptidice și formarea conformației adecvate a grupurilor de aminoacizi ai collagenului în situsul activ al enzimei.

Datele privind degradarea materialelor poroase pe bază de collagen și chitosan în soluții cu chitosanază s-au prelucrat prin transformarea datelor de absorbție în VIS (vizibil) (420 nm) în valori de concentrație

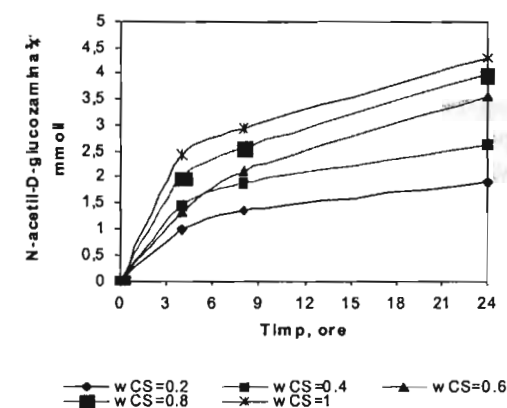


Fig. 4. Degradarea *in vitro*, în prezența de chitosanază, a materialelor poroase de collagen - chitosan CSI

de N-acetil-D-glucozamină, coeficientul de corelație al dreptei fiind mai mare de 0,99.

Rezultatele experimentale de degradare sunt prezentate în figurile 4 și 5.

Datele privind cinetica de degradare *in vitro*, în prezență de chitosanază, pentru membranele pe bază de collagen și chitosan cu masă moleculară medie ridicată evidențiază o influență semnificativă a proporției de chitosan în materialul biopolimeric asupra vitezei și gradului de degradare; creșterea proporției de CS I până la 60% determină o creștere a vitezei și gradului de degradare.

La cantități mai mari de chitosan procesul de degradare este mai lent, ca urmare a interacțiunilor inter și intramacromoleculare mai pronunțate ale chitosan-ului, care nu permit accesul enzimei la zonele active pentru hidroliză. Același fenomen se observă și în cazul materialelor collagen-chitosan CS II, deci la filme obținute cu chitosan cu masă moleculară mică. În acest caz se observă un nivel mai scăzut al degradării materialelor față de materialele cu chitosan cu masă moleculară mare, rezultatele fiind în concordanță cu datele din literatură care indică o diminuare a degradării chitosanului paralel cu micșorarea

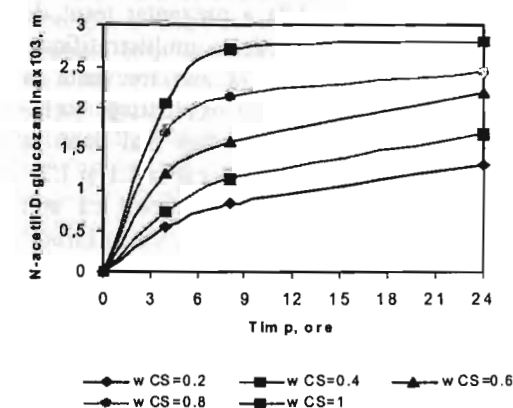


Fig. 5. Degradarea *in vitro*, în prezența de chitosanază, a materialelor poroase de collagen - chitosan CSII



Fig. 6. Lot 1(4). Piele. Epiderm pluristratificat (regenerare). Neovascularizație. Densificarea collagenului în dermul superficial



Fig. 7. Lot 2 (5). Piele. Epiderm pluristratificat. Joncțiune dermo-epidermică aplatizată. Densificarea collagenului, dispus în fascicule paralele, în dermul superficial

masei moleculare (12).

Examenul histologic al probelor prelevate la sfârșitul experimentului *in vivo* a relevat un proces de reparare diferențiată a plăgilor postcombustionale.

L 1, tratat cu collagen-chitosan I, a evidențiat un răspuns satisfăcător (fig. 6). Refacerea epidermului a fost deficitară doar în două cazuri, când s-au remarcat și inflamații exsudative. Lotul L2, tratat cu collagen/chitosan II, a reliefat o refacere cicatriceală bună (fig. 7), dar cu întârziere în reepitelializarea dermului, într-un caz.

Lotul martor (L3) a prezentat țesut de tip cicatriceal cu epiderm multistratificat, dar, deopotrivă, tendință mai frecventă la hialinizare și inflamație exsudativă. Refacerea țesutului cutanat a fost mai bună la L2 (collagen/chitosan II) decât la L1 și L3.

Efectul se explică prin faptul că atât collagenul, cât și chitosanul, chimic înrudit cu acidul hialuronic, reprezintă componente endogene ale matricei extracelulare și un suport regenerativ pentru epiteliu.

Asocierea collagenului cu chitosanul crește biostabilitatea și biocompatibilitatea materialului, în special atunci când este tratat cu agenți de reticulare, grație constituirii punților de legătură între biopoli-

CONCLUZII

S-au obținut materiale pe bază de collagen și chitosan, prin procedeul amestecării în soluție a biopolimerilor și liofilizare. Prin liofilizarea amestecurilor collagen - chitosan se obțin formațiuni de tip lamelar mai apropiate de structura poroasă a chitosanului decât de cea a collagenului. Materiale poroase au fost degradate *in vitro*, sub acțiunea enzimelor specifice pentru cei doi polimeri (colagenază și, respectiv, chitosanază) constatându-se faptul că introducerea chitosanului în amestec determină scăderea vitezei de degradare a collagenului. Masa moleculară a chitosanului influențează, de asemenea, caracteristicile de degradare, în sensul că o masă moleculară mai mare a chitosanului are un efect pozitiv asupra limitării degradării proteinei conjunctive.

Pansamentele cu bureți pe baza de collagen și chitosan au facilitat, în general, re-

construcția tisulară pe suportul reprezentat de biomaterial, oferind condiții fiziologice pentru o vindecare mai rapidă și mai estetică a plăgilor.

BIBLIOGRAFIE

1. O'Brien FJ, Harleyc BA, Yannas IV, Gibson LJ. The effect of pore size on cell adhesion in collagen-GAG scaffolds. *Biomaterials* 2005; 26: 433-441.
2. Jarman-Smith M, Bodamyali T, Stevens C, Howell JA, Horrocks M., Chaudhuri JB. Human fibroblast culture on a crosslinked dermal porcine collagen matrix. *Biochem Eng J* 2004; 20 (23): 217-222.
3. Colt M, Bucevski MD. *Valorificarea neconvențională a pieilor*. Iași: Ed. Gh. Asachi, 1999.
4. Ramchandran GN. *Treatise on Collagen*. vol. 1. New York: Academic Press, 1967.
5. Tyan YC, Liao JD, Lin SP, Chen CC. The study of the sterilization effect of gamma ray irradiation of immobilized collagen polypropylene nonwoven fabric surfaces. *J Biomed Mater Res* 2003; 67 (3): 1033-1043.
6. Maine R, Burgeson RE. *Biology of Extracellular Matrix*. Seria A. New York: Academic Press, 1978.
7. Courts A. Structural changes in collagen. 2. Enhanced solubility of bovine collagen: reactions with hydrogen peroxide and some properties of soluble eucollagen. *Biochem J* 1961; 81 (2): 356-365.
8. Khor E, Lim LY. Implantable applications of chitin and chitosan. *Biomaterials* 2003; 24 (13): 2339-2349.
9. Chung YC, Kuo CL, Chen CC. Preparation and important functional properties of water-soluble chitosan produced through Maillard reaction. *Bioresource Technol* 2005; 96 (13): 1473-1482.
10. Veis A. *The Macromolecular Chemistry of Gelatin*. New York: Academic Press, 1964.
11. Nuță G, Bușneag C. *Investigații biochimice*. București: Ed. Didactică și Pedagogică, 1977.
12. Sionkowska A, Wisniewski M, Skopinska J, Kennedy CL, Wess TL. Molecular interactions in collagen and chitosan blends. *Biomaterials* 2004; 25 (5): 795-801.

NOUTĂȚI

DESENSIBILIZAREA SUBLINGUALĂ PERMITE O ECONOMIE DE MEDICAMENTE ÎN POLINOZE

Imunoterapia specifică sublinguală și-a dovedit eficacitatea clinică, dar acest tip de tratament este de durată, iar produsele utilizate sunt relativ scumpe. O echipă italiană a comparat costurile unei desensibilizări sublinguale la polenul de graminee, comparativ cu cele ale tratamentului clasic al polinozei (rinită izolată sau asocierea unei rinite cu un astm bronșic). Studiul observațional longitudinal SIMAP (imunoterapie sublinguală la pacienți atopici) a inclus 102 pacienți, costurile fiind evaluate de Serviciul Național de Sănătate din Italia pe baza prețului tratamentelor, testelor și consultațiilor solicitate. A fost determinat un cost mediu pe pacient la un an de la includerea în studiu. Costul global pe pacient, după un an, s-a dovedit a fi superior la subiecții desensibilizați pe cale sublinguală, atât la cei cu rinită simplă (288 EU față de 180 EU), cât și la cei cu rinită și astm bronșic (362 EU față de 230 EU). Totuși, economii importante au fost observate cu privire la consumul de medicamente simptomatice (-22% pentru cei cu rinită și -34% pentru cei cu rinită și astm bronșic). Ar fi extrem de interesant și util continuarea acestui studiu cu o evaluare a costurilor pe mai mulți ani de desensibilizare, cât și, mai ales, după întreruperea acestuia (Berto P et al. Comparison of costs of sublingual immunotherapy and drug treatment in grass-pollen induced allergy: results from the SIMAP database study. *Curr Med Res Op* 2008, 24 (1): 261-266).

Al.D. Ciochină

MĂSURAREA TENSIUNII MECANICE DE ÎNTINDERE LA NIVELUL UNEI RĂDĂCINI NERVOASE

I. Poeată¹, Fl. Munteanu²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Bioinginerie Medicală

1 Disciplina de Neurochirurgie

2 Disciplina de Biomecanică

THE MEASUREMENT OF NERVE ROOT TENSILE STRESS (Abstract): In the majority of the cases sciatica is caused by an intervertebral disc herniation compressing the nerve root. The compression determines an increased tension in the nerve root. We believe that the magnitude of this stress offers more information about the root impairment than the disc displacement measured on MRI images. **Material and methods:** We present in this paper an original device which allows for intraoperative root stress analysis. The device consists of a force transducer composed of an elastic element and a displacement limitation. **Results:** The initial measurements were performed on silicon catheters and human cadavers in two different situations: 1. free nerve root; 2. blocked nerve root. Next step was intraoperative nerve roots tensile stress recording during lumbar disc surgery. Different force values were obtained for the same displacement (3 mm perpendicular on nervous root): $F_1 = 0.21 \text{ N}$; $F_2 = 0.78 \text{ N}$. Considering experimental values, the tensile stress inside of a nervous root is determined by using specific mechanical calculations presented in this paper. This is a simple and useful device for rapid intraoperative recording of nerve root mechanical stress. **Key words:** MECHANICAL STRESS, NERVOUS ROOTS, INTRAOPERATIVE MONITORING

În hernia de disc, rădăcina nervoasă comprimată este supusă unei solicitări mecanice combinate, de întindere și încovoiere, efectul fiind creșterea tensiunii mecanice din interiorul acesteia (1,2,3). Până în prezent sunt folosite numai metode de imagistică structurală (CT sau IRM) pe baza cărora se poate măsura gradul de herniere a discului intervertebral (4). Hernieria discului intervertebral produce o încovoiere a rădăcinii nervoase, între cele două puncte semifixe de ancorare (primul la ieșirea din sacul dural și al doilea la nivelul feței inferioare a pediculului vertebral). Tensiunea mecanică rezultată în urma deplasării rădăcinii nervoase de către factorul compresiv sta la baza suferinței radiculare și implicit a simpto-

matologiei. Datorită mării variabilități individuale a geometriei anatomice a complexului disco-radicular, între amplitudinea hernierii și gradul afectării radiculare nu există o corelație strictă. În practică există atât multe hernii discale mari imagistice dar clinic asimptomatice, cât și hernii mici imagistice dar însoțite de o suferință radiculară importantă (4). În acest context, măsurarea tensiunii mecanice în rădăcina nervoasă poate să constituie un criteriu esențial al indicației de decompresie chirurgicală prin rezecția discului protruzionat. Pentru determinarea neinvazivă, preoperatorie a acestui parametru sunt necesare noi progrese tehnologice.

Lucrarea de față prezintă experiența

autorilor în crearea unui dispozitiv și a unei metode de calcul pentru măsurarea intraoperatorie a tensiunii mecanice de întindere a rădăcinilor nervoase expuse chirurgical. Practic metoda este utilă în cazul herniilor de disc multietajate însoțite de o suferință radiculară neclară topografică. În aceste condiții simplul control, cu spatula, a tensiunii mecanice din rădăcinile nervoase de la nivele învecinate, oferă doar o informație subiectivă, necuantificabilă. Cu dispozitivul pe care îl prezentăm se poate face o măsurătoare exactă a tensiunii mecanice a rădăcinii ceea ce contribuie la alegerea discului sau a discurilor ce urmează a fi rezecate.

Valoarea măsurată a tensiunii mecanice radiculare combinată cu o metodă de calcul oferă informații și asupra deformării discului herniat în poziționarea operatorie a pacientului (diferită de poziția de investigare neuroimagică).

Prezentăm un dispozitiv original pentru măsurarea intraoperatorie a tensiunii mecanice radiculare și o metodă de calcul în scopul determinării cantitative a deformării discului herniat. Date importante pentru conduita operatorie, controlul decompresiei și prognostic.

MATERIAL ȘI METODĂ

Tensiunea mecanică de întindere a rădăcinii nervoase este mai mare atunci când aceasta este deformată de disc decât în stare liberă (disc normal). Conceperea dispozitivului, metoda de măsură și modelul de calcul au la bază faptul că deformarea suplimentară perpendicular pe axa rădăcinii nervoase (în timpul măsurărilor cu dispozitivul), are ca efect creșterea tensiunii radiculare, care este mai mare în cazul discului patologic (creștere care se suprapune peste tensiunea existentă) decât în situația discului normal sau a discului necompresiv.

Dispozitivul este proiectat astfel încât să fie simplu de manipulat și să poată fi sterilizat în vederea folosirii intraopera-

torii (5,6,7).

Materialul din care sunt realizate componentele dispozitivului este inoxidabil și biocompatibil (oțel aliat pe bază de Co, Cr, Mo). Schema dispozitivului este prezentată în fig. 1.

Utilizarea dispozitivului se face astfel: se prinde de tija - 1 și se fixează vârful spatulei - 4 pe rădăcina nervoasă; se împinge dispozitivul perpendicular pe axul rădăcinii nervoase; aceasta datorită elasticității sale acționează cu o forță pe elementele 3 și 4; se produce, astfel, o rotație în jurul articulației cilindrice - 5, ceea ce duce la elongația elementului elastic - 2 (fig. 1).

Cu cât rădăcina nervoasă este mai tensionată, cu atât elongația arcului (cu un coeficient de rigiditate foarte mic) va fi mai mare. Se măsoară deformarea arcului cu ajutorul unui șubler, valoarea rezultată fiind o mărime de bază în calculul tensiunii mecanice de la nivelul unei rădăcinii nervoase. În fig. 2 este prezentată funcționarea dispozitivului, făcându-se o simulare pe un tub siliconic.

Metoda de calcul

În fig. 3 este figurată o rădăcina nervoasă deformată de o herniere discală.

Pentru a putea calcula tensiunea mecanică ce apare în rădăcina nervoasă, se iau

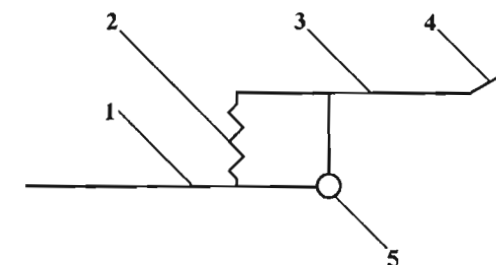


Fig. 1. Schema dispozitivului de măsură a tensiunii mecanice de la nivelul unei rădăcinii nervoase. Elementele componente ale dispozitivului sunt următoarele: 1 - tija de prindere; 2 - element elastic (arc); 3 - tija pe care se fixează vârful de spatulă; 4 - vârful de spatulă; 5 - articulație cilindrică

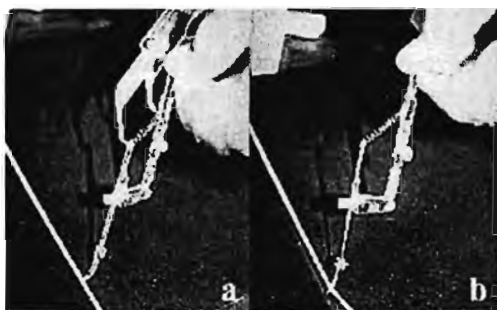


Fig. 2. a - fixarea vârfului spatulei pe tubul silonic; b - deplasarea dispozitivului către cablul silonic; Se observă că deformarea cablului silonic atrage după sine și deformarea arcului

în considerate trei planuri de referință: planul ce conține axa rădăcinii nervoase (fig. 3 - P_1), planul perpendicular pe axa rădăcinii nervoase (fig. 3 - P_2) și un al treilea plan perpendicular pe fiecare din celelalte două (fig. 3 - P_3), dar care trece prin centrul ariei de intersecție dintre rădăcina nervoasă și planul P_2 .

În cursul testării, asupra rădăcinii nervoase acționează două forțe:

F_d - forța discală (forța cu care discul herniat acționează asupra rădăcinii nervoase), care se sprijină pe intersecția dintre P_1 și P_2 ;

F_t - forța din planul P_2 (forța de testare, cu care vârful spatulei acționează asupra rădăcinii nervoase) care are direcția pe dreapta de intersecție dintre P_2 și P_3 .

În cele ce urmează se vor analiza, pe rând, cele trei planuri.

În planul P_1 acționează forța discală F_d . Reacțiunile care apar la capetele rădăcinii nervoase sunt verticale (V_d) și orizontale (H_d).

Primul capăt se află la ieșirea din sacul dural și al doilea la nivelul feței inferioare a pediculului vertebral. Forța de reacțiune din cel de al doilea capăt apare datorită frecării dintre rădăcina nervoasă cu pediculul vertebral prin comprimarea rădăcinii de către discul intervertebral.

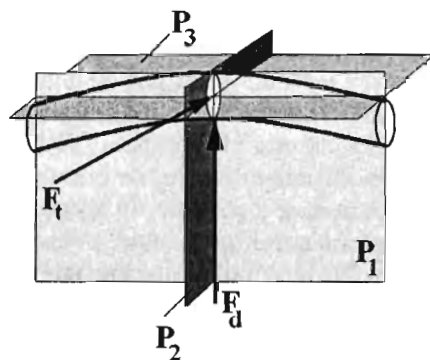


Fig. 3. Reprezentarea celor trei planuri de referință

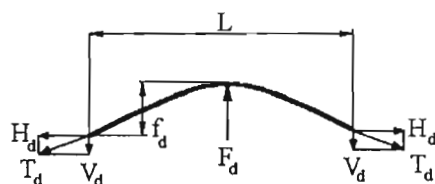


Fig. 4. Reprezentarea forțelor și a deplasării f_d corespunzătoare planului P_1

Relațiile existente între forțele ilustrate în fig. 4 sunt:

$$\text{pe verticală: } V_d = \frac{F_d}{2};$$

pe orizontală forțele de reacțiune H_d se anulează reciproc.

Compunerea dintre reacțiunea pe orizontală și pe verticală are ca rezultantă forța de întindere care apare în rădăcina nervoasă (8,9):

$$T_d = \sqrt{V_d^2 + H_d^2} \quad [1]$$

De fapt, forța discală nu este o forță concentrată, ci mai curând o forță uniform

distribuită pe lungime: $p = \frac{F_d}{L}$, unde L este lungimea contactului dintre rădăcina nervoasă și discul intervertebral.

Folosind calcule de rezistența materialelor (8,9), rezultă forța axială din rădăcina nervoasă:

$$T_d = \frac{p \cdot L^2}{8 \cdot f_d} \quad [2]$$

unde f_d este deplasarea rădăcinii nervoase, egală cu deformarea discului datorită hernierii (fig. 4).

Considerând diametrul rădăcinii nervoase d_{RN} , se poate calcula (8,9) tensiunea mecanică σ_d (tensiunea de la nivelul rădăcinii nervoase), datorată deplasării rădăcinii nervoase de către discul intervertebral herniat:

$$\sigma_d = \frac{4 \cdot T_d}{\pi \cdot d_{RN}^2} = \frac{p \cdot L^2}{2 \cdot \pi \cdot d_{RN}^2 \cdot f_d} \quad [3]$$

În această situație sunt două necunoscute: σ_d și f_d .

Pentru a rezolva această nedeterminare se ia în considerare planul P_2 în care se află forța de testare F_t (fig. 5).

În acest caz, acționează o forță concentrată F_t , iar forța de întindere ce apare în rădăcina nervoasă datorită testării, T_t (fig. 5), este (8,9):

$$T_t = \frac{F_t \cdot L}{4 \cdot f_t} \quad [4]$$

de unde rezultă, tensiunea din rădăcina nervoasă indusă de forța de testare, σ_t :

$$\sigma_t = \frac{4 \cdot T_t}{\pi \cdot d_{RN}^2} = \frac{F_t \cdot L}{\pi \cdot d_{RN}^2 \cdot f_t} \quad [5]$$

De remarcat este faptul că deplasarea f_t este cunoscută deoarece, în cursul diverselor testări, este menținută constantă la 3 mm. Cunoscând, de asemenea, lungimea rădăcinii nervoase $L = 30$ mm, diametrul rădăcinii nervoase ($d_{RN} = 3$ mm) și modulul

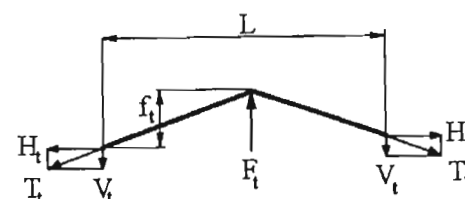


Fig. 5. Reprezentarea forțelor și a deplasării corespunzătoare planului P_2

de elasticitate corespunzător rădăcinii nervoase $E = 1,44$ MPa, se poate determina forța F_t .

Astfel, din Legea lui Hooke (8,9):

$$\sigma_t = \frac{\Delta L}{L} \cdot E = \frac{\sqrt{\frac{1}{2}(L^2 + 4 \cdot f_t^2)} - L}{L} \cdot E \quad [6]$$

Egalând relația [5] cu [6], rezultă forța F_t :

$$F_t = \frac{\pi \cdot d_{RN}^2 \cdot f_t \cdot \left(\sqrt{\frac{1}{2}(L^2 + 4 \cdot f_t^2)} - L \right)}{L^2} \cdot E \quad [7]$$

În planul P_3 , se pot figura trei situații:

- prima în care rădăcina nervoasă nu este deplasată de hernia discală;
- a doua în care rădăcina nervoasă este deplasată pe verticală, în sus, de către forța discală F_d ;
- a treia în care rădăcina nervoasă este deplasată atât de forța discală, cât și de forța vârfului spatulei F_t .

Prin compunerea forțelor F_d și F_t rezultă forța F_R .

Pentru această situație sunt cunoscute: F_t (calculată în funcție de modulul de elasticitate - relația [7]) și F_R (se calculează în funcție de forța înregistrată în arc și echilibrul de momente din articulația cilindrică -

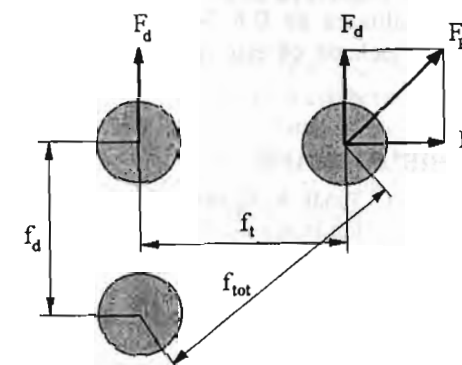


Fig. 6. Reprezentarea forțelor care acționează asupra rădăcinii nervoase în planul P_3 și a deplasărilor rezultate

5, fig. 1). Din relația corespunzătoare legăturii dintre cele trei forțe, rezultă:

$$F_d = \sqrt{F_R^2 - F_t^2} \quad [8]$$

de unde rezultă, conform expresiei [3]:

$$\sigma_d = \frac{\sqrt{F_R^2 - F_t^2} \cdot L}{2 \cdot \pi \cdot d_{RN}^2 \cdot f_d} \quad [9]$$

Pentru calculul tensiunii mecanice σ_d , trebuie cunoscută deformarea discală f_d . Deformarea discală se poate determina prin calcule geometrice având la bază imaginile IMR sau CT.

REZULTATE

În timpul investigației mărimea măsurabilă este deformarea arcului d . În consecință, valorile pe baza cărora se calculează forța F_R , având în vedere faptul că valoarea constantei de rigiditate a arcului este $k = 2 \text{ N/mm}$, valorile rezultate în urma aplicării metodei de calcul pentru forța F_R și tensiunea mecanică de la nivelul rădăcinii nervoase (σ_d – generată de hernierea discului intervertebral) sunt date în tabelul I.

Valoarea minimă de deformare a discului intervertebral pentru care rădăcina nervoasă este afectată, luând în considerare și planul în care se desfășoară măsurătorile, este de 3 mm. Cu alte cuvinte, dacă forța înregistrată de dispozitivul de măsură depășește valoarea de 0,8 N, atunci se poate trage concluzia că este nevoie de interven-

TABELUL I
Rezultatele măsurătorilor extrapolate și pentru alte valori posibile

d [mm]	F _R [N]	Tensiunea în rădăcina nervoasă σ_d [N/mm ²]
0,5	0,1	0,0006
1,0	0,2	0,0050
1,5	0,3	0,0168
2,0	0,4	0,0400
2,5	0,5	0,0781
3,0	0,6	0,1350
3,5	0,7	0,2140
4,0	0,8	0,3200

ție chirurgicală și la acest nivel.

CONCLUZII

Dispozitivul și metoda de calcul originale prezentate în aceasta lucrare, permit măsurarea intraoperatorie a tensiunii mecanice în rădăcinile nervoase. În literatura consultată nu am găsit studii asupra acestui parametru fundamental al fiziopatologiei sindroamelor de compresiune radiculară. Evaluarea tensiunii mecanice radiculare prin depărtarea cu spatula a rădăcinii este subiectivă, necuantificabilă. Dispozitivul original pe care l-am realizat este după cunoștințele noastre primul dispozitiv din literatură folosit pentru măsurarea tensiunii nervoase radiculare.

BIBLIOGRAFIE

1. Ryan G, Pandit A, Apatsidis D. Stress distribution in the intervertebral disc correlates with strength distribution in subdiscal trabecular bone in the porcine lumbar spine. *Clinical Biomechanics*, In Press, Corrected Proof, Available online April 17 2008.
2. Penning L. Functional pathology of lumbar spinal stenosis. *Clinical Biomechanics* 1992; 7 (1): 3-17.
3. Yao H, Yong Gu W. Three-dimensional inhomogeneous triphasic finite-element analysis of physical signals and solute transport in human intervertebral disc under axial compression, *J Biomechanics* 2007; 40 (9): 2071-2077.
4. Poată I. *Neurochirurgie și elemente de bioinginerie neurochirurgicală*. Chișinău: Ed. TEHNICA-INFO, 2000.
5. Drăghici I. *Îndrumar de proiectare în construcția de mașini*. București: Ed. Tehnică, 1982.

6. Demian T. *Mecanisme de mecanică fină*. București: Ed. Didactică și Pedagogică, 1992.
7. Gafițanu M. *Organe de mașini*. București: Ed. Tehnică, 2002.
8. Bolfa T. *Rezistența materialelor*. Brașov: Ed. Lux Libris, 1996.
9. Buzdugan Gh. *Rezistența materialelor*. București: Ed. Tehnică, 1985.

NOUȚĂȚI

TERAPIA DE ERADICARE A *HELICOBACTER PYLORI* LA SUBIECȚII CU CANCER GASTRIC: PREOPERATOR VERSUS POSTOPERATOR

Este unanim recunoscută indicația de eradicare a *Helicobacter pylori* la pacienții cărora li se va efectua gastrectomie subtotală pentru cancer gastric. Autorii au efectuat un studiu randomizat pentru a compara eficacitatea terapiei de eradicare a *Helicobacter pylori* în funcție de momentul efectuării tratamentului: preoperator sau postoperator, la subiecții cu cancer gastric antral. Aspectele ce au motivat studiul au fost: pentru eradicarea preoperatorie există dezavantajul întârzierii intervenției chirurgicale cu cel puțin șapte zile, eventualele efecte adverse, precum și posibilitatea ca intervenția chirurgicală să se convertească intraoperator în gastrectomie totală, așa încât eradicarea nu ar mai fi fost necesară; postoperator, există factori ce pot modifica eliberarea locală și absorbția antibioticelor, cum ar fi: tulburările de motilitate, alterarea barierei gastrice hidrofobe datorită refluxului biliar sau creșterea fluxului sanguin în stomacul restant. Au fost randomizați 138 pacienți cu cancer gastric distal cu infecție dovedită cu *Helicobacter pylori*, din care 68 au primit terapie de eradicare preoperatorie, iar 70 postoperatorie, cu triterapie (rabeprazol 10 mg x 2/zi, claritromicină 500 mg x 2/zi, amoxicilină 1000 mg x 2/zi, timp de 7 zile). Eradicarea a fost demonstrată prin test rapid la urează și histologie la 12 săptămâni după intervenția chirurgicală. Rata de eradicare a fost de 84,6% în grupul preoperator și de 83,1% în grupul postoperator. Mai mult, rata de eradicare nu a fost semnificativ diferită în raport cu metoda de reconstrucție chirurgicală (Billroth I versus II, 85,7% versus 89,5%). Autorii consideră că la pacienții cu cancer gastric distal, efectul triplei terapii de eradicare a *Helicobacter pylori* este similar în perioada preoperatorie comparativ cu cea postoperatorie (Chan Gyoo Kim, Ho June Song, Myeong-Cherl Kook. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (1): 48-54).

Ana Maria Sângeap

FRECVENȚA SINDROMULUI MUIR-TORRE ÎN RÂNDUL PACIENȚILOR CU SINDROM LYNCH

Sindromul Muir-Torre se caracterizează prin apariția unor leziuni cutanate cu risc de dezvoltare a cancerului de piele. Studiul publicat în februarie 2008 de Albert de Chapelle și colaboratorii sugerează că acest sindrom poate fi definit ca o variantă a sindromului Lynch. Mutația genică ce caracterizează ambele sindroame se găsește la nivelul genelor de reparare a ADN (MMR) incluzând MSH2. Cohorta studiată de Albert de Chapelle și colaboratorii a cuprins 50 pacienți cu sindrom Lynch (confirmat prin mutația MMR) selectată dintr-o populație nou diagnosticată cu cancer colorectal și de endometru. Sindromul Muir-Torre a fost observat la 28% din familiile cu sindrom Lynch și la 9,2% din 152 persoane cu sindrom Lynch. Frecvența sindromului Muir-Torre a fost de 75% la cei cu o mutație specifică la nivelul genei MSH2 față de 25% la cei cu altă mutație în această genă. Autorii propun ca sindromul Muir-Torre ce asociază leziuni cutanate să fie inclus ca o componentă a sindromului Lynch, iar pacienții să fie supuși screeningului (deChapelle A et al. The frequency of Muir-Torre Syndrome Among Lynch Syndrome Families. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 277-281).

Irina Ciortescu

ANTOINE BÉCHAMP ȘI VICTOR CORNIL MEMENTO PENTRU FARMACIA, CHIMIA ȘI MEDICINA ROMÂNEască

D. Buiuc, Carmen Pânzaru
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
Disciplina de Microbiologie

ANTOINE BÉCHAMP AND VICTOR CORNIL MEMENTO FOR ROMANIAN PHARMACY, CHEMISTRY AND MEDICINE (Abstract): Today we commemorate a century from the death of two Romanian loving scientists: *Antoine Béchamp* (1816- March 31 1908), pharmacist, chemist and physician, professor at the Universities of Strasbourg, Montpellier and Lille, and *Victor Cornil* (1837- April 14 1908), physician, histopathologist and bacteriologist, professor of the University of Medicine in Paris, co-author with Victor Babes on the first ever Bacteraiological Treaty.

PIERRE-JACQUES ANTOINE BÉCHAMP s-a născut la 16 octombrie 1816 la Bassing, departamentul Mosella din Lorrena. Era fiul unui morar. Ajuns cu familia la București, și-a pierdut părinții în epidemia de ciumă din 1828. Tutori i-au fost unchiul său Hugot, consul al Franței în Țara Românească (1823-1830) și Jean Alexandre Vaillant, profesor de limba franceză. A urmat Colegiul Național Sfântul Sava până în 1834. În clasele de *umaniore* a avut între colegi pe Ion Ghica, Grigore Grădișteanu, C.A. Rosetti, Grigore Alexandrescu, Nicolae Bălcescu, Alexandru Golescu. În cele *complementare* era practicant la farmacia lui Mäusel de pe podul Mogoșoaiei.

Tutorii și dascăli cu har l-au pregătit pentru viață și l-au apropiat pe micul Antoine de lumea heteroclită a Bucureștiului, o răscruce de căi și vremi vitregită de războaie și molime.

Amândoi tutorii lui Béchamp rămân în istoria noastră prin larga deschidere cu care ne-au apărut cauza națională. În 1828, când, în iminența unei ofensive turcești, muscalii își protejau moralul armatei oprind cu cnu-

tul orice cântare, fie și bocetul după morți, consulul Hugot menționa într-o scrisoare către D-l de la Ferronnay: „S-a oprit cântările pretutindeni. Trist și păcat! Căci poporul acesta românesc este un popor foarte cântăreț care și cântă până și amarul sufletului” (1). Vaillant a fost „...un însemnat factor sufletesc pregătind tineretul muntean îndreptat spre occident” (2); intolerabil pentru Rusia protectoare, care dispunea în 1834 destituirea sa de la Colegiul Sfântul Sava (3,4). Dar ex-profesorul nu a putut fi oprit să ne popularizeze principatele, limba, obiceiurile și drepturile într-o Europă care încă ne ignora. *Gramatica valahă* editată de Vaillant 1836 pentru uzul francezilor (5) devenea *gramatică română* la reeditarea din 1840 (6). Primul care ne-a numit principatele *România*, iar pe noi *români*, vorbitori ai limbii de aur, a fost Vaillant (7,8). Frumoasa descriere a României o însoțește cu o sensibilă dedicație: „...et vous, surtout valaques, avec qui j'ai passé douze ans, comme avec des frères...” (7). Prin jocul de cuvinte *langue d'or* - *langue d'oc* ne alătura limba dialectelor romanice occi-

tane vorbite în Sudul Franței. Abia după 30 de ani Frédéric Mistral scria, în limba provençală sonetul *A la Roumanio* (9), iar Alecsandri, primea în 1878, pentru peozia *Ginta Latină*, premiul cântecului latin (10) ca ecou „al simpatiilor poezilor latini întruniți la Montpellier” (11). Vaillant denunța în 1856 abuzurile Turciei și Rusiei în Principatele Române (12). Ajuns cetățean și pensionar român (13) bătrânul profesor ne-a lăsat într-un lung poem - *La lanterne magique ou passé, présent, avenir de la Roumanie* (14)- impresiile ce i-au făcut 3 generații de români cu care a conveștuit. Ne cunoștea mai bine decât noi înșine, iar magica sa lanternă ne luminează viitorul mai departe decât credea chiar Nicolae Iorga în 1935 când a descoperit această raritate bibliografică (2).

Despre dascălii de la Colegiul Sfântul Sava, cel renăscut în 1825 prin înțelepciunea lui Grigore Vodă Ghica, știm din amintirile unora dintre ei (15), ale unor elevi (16) ori din scrierile vremii (17). Mărturie de suflet pentru ce a învățat Antoine Béchamp în clasele de *umaniore* este faptul că la 60 de ani după plecarea din București se considera român, vorbea românește și păstra un caiet în care terminase de consemnat „În al 23-lea Septembrie 883”, cu caractere cirilice de tranziție, dar într-o frumoasă limbă română, istoria și geografia Țării Românești. Colegul său Nicu Bălcescu a pierdut în zbuciumata sa viață un caiet asemănător, chiar dacă îl lipise cu atâta grijă după agresiunea lui Sotea (18). Cu cine a învățat Béchamp chimia ori botanica în clasele *complementare* este neclar și puțin semnificativ cât i-a fost mentor farmacistul Mäusel. Farmaciștii din Principatele Române erau mai ales sași cu studii la Viena sau München, proverbiali prin competență și respectul deontologiei profesionale.

În farmacii se lucra mult. Medicamente industrializate gata pentru uz nu existau. Farmaciștii preparau totul pornind de la

substanțe active minerale ori din extracte de plante. Fiecare farmacie avea officină și un laborator de chimie. După un hrisov din 1782 al Cancelariei lui Nicolae Vodă Caragea gestiunea și comercializarea otrăvurilor reveneau direct farmaciștilor (19). Unii farmaciști preparau cosmetice, analizau ape minerale, ori șampanizau vinul indigen. Practicanți și asistenți, indispensabili în farmaciile vremii, pregăteau vesela și instrumentele pentru officină și laborator, uscau și condiționau plantele medicinale, preparau extractele și plasturii, se deplasau în oraș pentru unele îngrijiri ale pacienților și notele de plată. În 1892 bătrânul profesor Béchamp evoca aceste activități cu umor și era convins că dacă l-ar duce cineva pe Podul Mogoșoaiei, cu adevăratul său pod de lemn, ar ajunge cu ochii închiși pe Podul Beilicului.

După examenul susținut la absolvirea claselor complementare ale Colegiului Antoine Béchamp era atestat ca asistent farmacist cu drept de a-și continua calificarea într-o universitate străină (20):

„*Nos inferiores subscripti, omnibus scientiarum humanarum peritis hasque lecturis notum facimus: exhibitorem harum Antonium Béchamp a nobis de Chymia et amplioribus officiis pharmac examinatum esse ad omnes questione quasilli fecimus de Chimia Historia naturali atque Botanica: quare hoc testimonium in manus ejus dedimus*”.

SS

C. Estiotis protomedicus

Ioan Rasty N.Goussy Dr.m.p.

Bucurestimii in ultima Decembris

Anno 1833

No11

(transcriere după fotozincograma diplomei eliberată de Colegiul Național Sfântul Sava)

Juriul examinador era format din medici practicieni, doctori ai Universităților din Paris sau Pavia. Constantin Estiotul era protomedicul Valahiei în vremea examinării, iar Nicolae Goussy, viitorul protomedic

(1847-1860). Ioan Rasti era al doilea dintre cei 4 efori ai școalelor și membru al comisiei pentru redactarea Regulamentului de Funcționare a Farmaciilor (3). Aveau competențe în chimie fiind cei care analizaseră apa minerală de la Boboci (21). Diploma lui Béchamp cu nr.11 din 1833 devansează cu câțiva ani, ca situație de fapt, o prevedere a Regulamentului Organic privind necesitatea unei farmacii centrale pentru nevoile Școlii complementare din București – nucleul viitoarei facultăți (22).

În 1834 Antoine Béchamp s-a întors în Franța și s-a stabilit ca farmacist la Strasbourg. Pe rând, colegi ai săi de la Colegiul Sf. Sava își lăsau antiirile la București plecând și ei să studieze la Paris (Ion Ghica, Grigore Grădișteanu, Alexandru Golescu ș.a.) ori Berlin (Gheorghe Polizu).

Atras de cariera academică, și-a susținut la Strasbourg doctoratul în farmacie, a devenit agregat de Chimie, Fizică și Toxicologie la Școala Superioară de Farmacie (1851); cu o teză asupra piroxilinei, a obținut titlul de doctor în științe (1853) și, cu o teză asupra transformării substanțelor albuminoide în uree, pe cel de doctor în medicină (1856). Atunci l-a întâlnit pe Pasteur, și el profesor de chimie la Universitatea din Strasbourg (1852-1854). Din 1857 Béchamp a predat Chimia medicală și farmaceutică la Facultatea de Medicină din Montpellier. În 1876 a devenit primul decan și profesor de Chimie biologică al Facultății catolice de medicină din Lille. Pensionat în 1888, și-a cumpărat o farmacie la Havre. În 1892 era în laboratorul profesorului Charles Friedel din Paris unde își continua cercetările de chimie organică. A murit la Paris în 31 martie 1908.

Opera științifică a lui Antoine Béchamp este vastă: aproape 200 de studii, numeroase manuale, tratate, eseuri în variate domenii ale chimiei, farmaciei și biologiei. A avut mereu virulente dispute științifice cu Pasteur în publicații și foruri științifice,

mai ales în Academia franceză de medicină.

Ca agregat al Școlii de farmacie din Strasbourg a inițiat studii de:

Chimie organică. Studiul asupra piroxilinei, început în 1851, la extins la seria eterilor nitrici explozivi. L-au atras mulți ani, și cu rezultate strălucite, procedeele de reducere a nitrobenzenului pentru obținerea de coloranți. În 1852 imagina cea mai ieftină metodă pentru obținerea industrială a anilinei prin reducerea directă a nitrobenzenului cu ajutorul acidului acetic în prezența piliturii de fier. Metoda germană utilizată pe atunci supunea un amestec de nitrobenzen și etanol acțiunii acidului clorhidric în prezența pulberii de zinc. A descoperit fucsina. Imediat firma

Renard din Lyon a aplicat cu profit metoda lui Béchamp pentru prepararea fuscinei și a derivaților. După 10 ani Societatea Industrială din Mulhouse îi acorda pentru aceste descoperiri o medalie de aur.

Chimie farmaceutică. În 1859, prin reacția între anilină și acidul arsenic a obținut un compus pe care l-a caracterizat ca metarsenit de acetanilidă și l-a numit *atoxil* pentru a sublinia toxicitatea sa redusă comparativ cu arseniul. Mult timp atoxilul a fost folosit pentru terapia unor boli de piele, a pelagrei și a tripanosomiazelor. Prin modificări succesive ale moleculei atoxilului Paul Ehrlich a obținut în 1907 dioxidiaminoarsenobenzolul, celebra substanță 606 utilizată din 1910, sub numele de salvarsan, ca cel dintâi chimioterapic antisifilitic.

Toxicologie, farmacodinamie, farmacognozie. L-au preocupat cercetările toxicologie asupra arseniului, a derivaților și antimoniului. A elaborat o teorie antiseptică a creosotului. A studiat compoziția și geneza a numeroase ape minerale. A fost un pionier al cercetării de principii farmacologic active în fructele de *Gingko byloba*.

Odată ajuns la Montpellier și-a lărgit sfera cercetărilor în strânsă legătură cu

obiectivele cursului de Chimie medicală și cu problemele agriculturii din Sudul Franței: vinificația și creșterea viermilor de mătase.

Chimia vinului și vinificației. Cele 14 studii publicate în acest domeniu și manualul său *Leçons sur la fermentation vineuse et sur fabrication du vin*, Montpellier, 1863 i-au adus medalia de argint a Comitetului Societăților savante pentru studiul vinului. Acum apăreau primele săgeți ale lui Pasteur.

Bolile viermilor de mătase, începând din 1849 marcau dezastruos sericicultura și au trezit interesul cercetătorilor și autorităților. Metodele de studiu erau primitive, puțin fiabile; terminologia (de la numele entităților nosologice până la cele ale fenomenelor observate) confuză; argumentarea semnificației observațiilor limitată. La 6 iunie 1865 Béchamp comunica la Societatea de agricultură din Hérault ipoteza sa privind originea parazită a pebrinei, numită și boala corpusculilor din cauza granulelor microscopice prezente în toate stadiile evolutive ale acestor lepidoptere bolnave (larvă, crisalidă, fluture, ouă). În 26 de comunicări și publicații Béchamp și-a argumentat ipoteza prin observații microscopice și proba curativo-profilactică a bolii prin spălarea cu soluție de creuzot a ouălor provenite de la fluturii bolnavi. În aceeași lună, iunie 1865, Pasteur venea la Alais pentru a studia pebrina din însărcinarea guvernului francez. Disputa dintre cei 2 savanți, Béchamp și Pasteur, privind paternitatea descoperirii originii parazitare a pebrinei a fost neobișnuit de virulentă și a continuat mulți ani.

În domeniul **Biochimiei** Béchamp și-a extins cercetările de la compoziția umorilor și țesuturilor până la vastul domeniu al fermentațiilor. A dedicat acestor studii mai ales anii petrecuți la Montpellier și Lille.

A studiat „substanța colorantă roșie a sângelui”, structura fibrinei și coagularea sângelui, metalele din sânge și unele or-

gane, cuprul așa numit fiziologic, compoziția comparativă a laptelui la diferite specii, substanțele albuminoide. L-a preocupat diversitatea fermentațiilor: etilică, acetică, lactică, butirică, caproică, caprilică etc. Dacă pentru Pasteur fermentațiile erau manifestări vitale ale celulelor, Béchamp considera fermenții ca entități moleculare solubile. Studiile sale asupra fermentației alcoolice în prezența și în absența oxigenului citate de Frémy (23) le-au devansat cu câțiva ani pe cele ale lui Edouard Büchner (24).

Referitor la fermentații, în anii 1860 Béchamp a făcut câteva observații foarte interesante: (i) în fermentația alcoolică a unui hidrocarbonat, funcție de condiții, apar molecule mai simple (etanol, CO₂) și se degajă căldură sau apar molecule mai complexe (toată gama alcoolilor superiori cu catenă până la 10 atomi de carboni și acizii corespunzători); (ii) alcoolul metilic poate intra în fermentație acetică; (iii) în fermentația alcoolică a levurii de bere se poate forma leucină și tirozină; (iv) asupra fermentației alcoolice și acetice spontane din ficat și asupra alcoolului fiziologic din urina umană (23). Considerăm că toate aceste observații se înscriu în vederile mai largi ale lui Claude Bernard care intuia metabolismul în anii următori: „*existența tuturor ființelor, animale sau vegetale se manifestă prin aceste două ordine de acte necesare și inseparabile, organizarea și dezorganizarea. Știința noastră trebuie să tindă ca scop practic, a fixa condițiile și circumstanțele acestor două ordine de fenomene* (25, 26).”

Antoine Béchamp, atras de filosofia științei a tentat câteva eseuri. Ne-a lăsat un interesant volum de *scrieri istorice asupra chimiei* (1876). Preocupat de bazele chimice ale vieții celulelor organizate, încă înainte de 1860 afirma că unitățile proceselor vitale sunt *microzimele*, elemente granulare care alcătuiesc protoplasma celulară. În viziunea

lui microzimele produc un lichid numit zimază care le înconjoară și prin care devin biologic active. În stare alterată microzimele devin cauza bolilor și, funcție de condițiile alterării, generează variatele bacterii. Susținea că a găsit în calcare fosile microzime identice cu cele din prezent, deci microzimele sunt nemuritoare. „*Rien n'est la proie de la mort, tout est la proie de la vie*” își concluziona Béchamp intervențiile în dezbaterile referitoare la microzime. În 1883 a editat un volum de aproape 1000 de pagini asupra acestei concepții (27). Lipsită de bază experimentală riguroasă, concepția microzimelor a rămas la stadiul de ipoteză, care contrazicea teoria celulară și teoria germenilor. Tot ipoteză au rămas și monerele, practic contemporane, ale lui E.H. Haeckel. Microzimele lui Béchamp au mai făcut ocazional valuri (28,29).

În România, până în anii 1880, despre profesorul Antoine Béchamp se cunoștea prea puțin. Constantin I. Istrati doctor în medicină de la București din 1877 și colaborator al lui Carol Davilla, căruia îi suplina adesea cursul de Chimie medicală, îi citise unele publicații și mai aflase de la colegii care studiaseră medicina la Montpellier că profesorul lor de chimie, Béchamp, îi urmărea cu interes. Unul dintre acești tineri medici era și George Pastia (3), care între 1895 și 1897 a fost profesor la Clinica de Boli Mentale a Facultății de Medicină din Iași (30).

Constantin Istrati a obținut doctoratul în chimie, la Paris, în 1885 după 3 ani de cercetări îndrumate de profesorii Adolphe Würtz și Charles Friedel, dintre care primul era colegul iar al doilea studentul lui Béchamp de la Universitatea din Strasbourg. Pe profesorul Béchamp l-a întâlnit și cunoscut personal abia în 1889 la Marea Expoziție din Paris și în 1892, tot la Paris în laboratorul profesorului Charles Friedel. Atunci a aflat și despre anii petrecuți de Béchamp la București și a primit

documente referitoare la acea perioadă. Profesorul Constatin Istrati, devenit pionier al dezvoltării științifice în România, a publicat în 1894 biografia lui Antoine Béchamp (31), care, în același an, a fost ales în unanimitate membru de onoare al Societății de Științe Fizice din București. În martie 1906, Antoine Béchamp a fost ales membru de onoare al Academiei Române. Propunerea a aparținut lui C.I. Istrati, P.Poni, N.Teclu, I.St.Hepites, A.Saligny, D.C. Ollănescu, P.S. Aurelian, G.Marinescu, I.Kalinderu:

„*Având în vedere marile servicii aduse științei de A. Béchamp ...*”

„*Având în vedere sentimentele de iubire... pentru neamul nostru, și mai ales că Antoine Béchamp a obținut primul certificat de studii în Muntenia...*” (32).

ANDRÉ VICTOR CORNIL, anatomopatolog și bacteriolog, profesor la Facultatea de medicină din Paris, membru al Academiei franceze de medicină și personalitate politică în aleasă accepție, s-a născut în 1837 la Cousset, departamentul Allier din Auvergne. Era fiul unui distins medic. A studiat medicina la Paris și Berlin unde a fost elevul lui Cruveilhier, Charcot și Virchow. Între prietenii apropiați din anii de studii îi reținem pe Nicolae Kalinderu, publicist și medic român, și avocatul Léon Gambetta, curajosul apărător al celei de a 3-a republici franceze.

Laboratorul său privat, creat în colaborare cu histologul Louis Ranvier, era căutat de tinerii medici francezi și străini. Înainte de a ajunge profesor, a scris cu Ranvier un celebru tratat de histologie patologică, larg utilizat în Franța și Germania, cu Hérard tratatul despre fizia pulmonară; a început studiul nefritelor, tumorilor, leziunilor din sifilis și poliomielită.

Chiar în anul în care era numit profesor, 1882, în laboratorul său a venit pentru cercetări Victor Babeș. L-a primit ca un adevărat părinte oferindu-i postul de prepa-

rator, modalitatea de a-i suplimenta modesta bursă. L-a ajutat să depășească stângăciile de exprimare în limba franceză corectându-i textele. I-a deschis calea spre edituri franceze. L-a recomandat marilor personalități medicale pariziene și l-a introdus în laboratoare greu accesibile, ca cele ale lui Pasteur și Charcot. Au colaborat la multe studii. Dar cea mai importantă realizare a lor a fost marele tratat de bacteriologie, *L'ES BACTÉRIES*, primul din lume. Prin tehnicile originale, prin selecția critică a tot ce acumulase bacteriologia în primii săi 12 ani, ajutau medicii să nu se rătăcească în observațiile și raționamentele lor. Însuși subtitlul tratatului *ET LEUR RÔLE DANS L'ANATOMIE ET L'HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES* este formularea inițială explicită a primului postulat al lui Koch-Henle. Litera și spiritul acestui postulat orientează permanent diagnosticul microbiologic de rutină. Nerespectarea lui în selectarea prelevatelor examinate, lipsa corelării examenului histopatologic sau citologic cu bacterioscopia și primocultura bacteriană duc la erori diagnostice grave.

A format o școală numeroasă în care strălucesc numele neurologilor Joseph Babinski, Pierre Marie sau ale bacteriologilor André Chantemesse și Fernard Widal. Nu numai că a format elevi, dar, prin influența sa, le-a asigurat și viitorul.

Cornil rămâne unul dintre fondatorii

medicinii moderne franceze. Tratatul scris cu Ranvier (33) și cu Babeș (34) au introdus în histopatologia și bacteriologia franceză principiile, sistemul și metoda germană; o hibridare fericită și fecundă, care explică largă circulație, numeroasele reeditări și tiraje suplimentare ale acestor cărți.

În 1892 venea la București pentru a vizita vestitul Institut al lui Babeș și al revedea pe Nicolae Kalinderu.

Ca deputat și senator a inițiat și promovat importante legi: legea medicală și legea sanitară franceză, legile pentru aprovizionarea cu apă potabilă a Parisului, pentru utilizarea apelor uzate, pentru asanarea Parisului și a Senei.

Avea o colecție de tablouri și de cărți valoroase. În momentele de liniște picta și a lăsat apreciate acuarele.

A încetat din viață în 14 aprilie 1908 la Menton răpus probabil de o bronhopneumonie tuberculoasă agravată pe fondul diabetului. Se retrăsese în această stațiune climaterică mediteraneeană la insistențele familiei, care mai spera într-o ameliorare a bolii.

Profund impresionat, Victor Babeș i-a publicat necrologul în România Medicală din 15 aprilie 1908: „*Știința pierde în Cornil un mare savant, România, medicii și studenții în medicină români, un profesor extrem de binevoitor, eu însă pierd în dânsul cel mai generos și cel mai bun prieten*” (35).

BIBLIOGRAFIE

1. Ionescu-Gion G. *Ciuma și holera după zaveră*. București: Ed. Socec, 1893.
2. Iorga N. Trei generații în viața publică românească după judecata lui J.A. Vaillant. *Anal Acad Rom Mem Sect Istorică*, seria III 1935; 16: mem 14.
3. Predescu L. *Enciclopedia Cugetarea*. București: Ed. Cugetarea-Georgescu Delafras, 1940.
4. Turcu C. J.A. Vaillant, pionier al culturii franceze în Principate și luptător pentru idealurile românești. București: Ed. Cartea Românească, 1942.
5. Vaillant JA. *Grammaire vallaque à l'usage des Français*. București: Ed. Valbaum, 1836.
6. Vaillant JA. *Grammaire roumaine à l'usage des Français*. București: Ed. Valbaum, 1840.

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

7. Vaillant JA. *La Roumanie ou l'histoire, langue, littérature, orthographe, statistique des peuples de la langue d'or, Ardaliens, Vallaques et Moldaves, résumé sous le nom de Romans*. Vol. 1-3. Paris : Ed. Bertrand, 1844-1845.
8. Vaillant JA. *Poésies de la langue d'or*. Paris : Ed. de L'Auteur, 1851.
9. Mistral F. *Lis isclo d'Or, Li sounet*. Avignon : Ed. Roumanille, 1875.
10. Tailler E. *Frederic Mistral și Alecsandri la Congresul din Montpellier*. București : Tipografia comptuar Popular Român, 1915.
11. de Quintana A. Telegrama de felicitare către Alecsandri. 22 Mai 1878.
12. Vaillant JA. *Turkie et Russie en réponse à lettre d'un anonyme*. Paris : Ed. Pilloy, 1854.
13. Vărtosu I. JA Vaillant și cetățenia sa română (1864). *An Universit București*, Seria Șt. Sociale, Filologie 1966.
14. Vaillant JA. *La lanterne magique ou passé, présent, avenir de la Roumanie*. București : Wiess, 1868.
15. Vaillant JA. *La Roumanie ou l'histoire, langue, littérature, orthographe, statistique des peuples de la langue d'or, Ardaliens, Vallaques et Moldaves, résumé sous le nom de Romans*. Vol. III. Paris : Ed. Bertrand, 1844, 86.
16. Ghica I. *Scrisori către V. Alecsandri*. București : Ed. Minerva, 1976, 323.
17. Anonimus. *Almanahul Statului din prințipatul a tótó Téra Românească acum întâiași dată tipărit pentru tot prințipatul în anul de la Hristos 1837*. Buda : 117-118.
18. Ghica I. *Scrisori către V. Alecsandri*. București : Ed. Minerva, 1976, 327.
19. Urechea VA. *Istoria școalelor de la 1800-1864*. București : Imprimeria statului, 1892, vol I, 46.
20. Urechea VA. *Istoria școalelor de la 1800-1864*. București : Imprimeria statului, 1892, vol I, 167.
21. *** Buletinul Oficial al Țării Românești, 1835, No20.
22. Urechea VA. *Istoria școalelor de la 1800-1864*. București : Imprimeria statului, 1892, vol I, 172.
23. Frémy E. *Encyclopédie chimique*. Paris : Ed. Dunod, 1882, vol I, 323-325.
24. Chirca AD, Chirca MS. *Premiile Nobel - Fizică, Chimie, Medicină 1901-2002*. București : Ed. Tehnică, 2002, 383.
25. Bernard C. La vie, c'est la mort. *Rev des Deux-Mondes* 1875 ; 9.
26. Bernard C. *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et végétaux*. Paris : Ed. Baillière 1878, 39.
27. Béchamp A. *Les microzymas dans leurs rapport avec l'hétérogénie, l'histogenie, la physiologie et la pathologie. Examen de la panspermie atmosphérique continue ou discontinue, morbifère ou non morbifère*. Paris : Ed. Baillière, 1883.
28. Hume ED. *Béchamp or Pasteur ? A last chapter in the history of biology*. Chicago : Beekman Books Inc., ed. 1, 1923... 5 -a 1994.
29. En.wikipedia.org/wiki/ Antoine. Béchamp.
30. Stavri Gr., Mariciuc P. *Institutul de Medicină și Farmacie Iași. Anuar Centenar IMF (1879-1979)*. Iași : Litografia IMF, 1979, 21.
31. Istrati CI. *Biografia marelui chimist frances Bechamp (I.A.)*. Bucharest : Ed. Göble, 1894.
32. Istrati CI. Propunere pentru numirea d-lor Antoine Béchamp și Marcellin Berthelot membrii de onoare al Academiei Române. *Anal Acad Rom Desbateri*, Seria II 1906 ; 28 : 230-232.
33. Cornil AV, Ranvier LA. *Manuel d'Histologie pathologique*. Paris : Félix Alcan, 1^{ère} ed 1869 ; 2^{nde} ed 1873, 2^{ème} tirage revue 1884.
34. Cornil AV, Babeș V. *Les Bactéries et leur role dans l'anatomie et l'histologie pathologiques des maladies infectieuses*. Paris : Félix Alcan, 1^{ère} ed 1885, 2^{ème} 1886, 3^{ème} ed 1890.
35. Babeș V. Victor Cornil, necrolog. *România Medicală* 1908 ; 13 : 125-128.

Revista Medico-Chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași publică articole originale (de cercetare fundamentală și clinică), articole tip trecere în revistă (review) și actualități (update), articole tip prezentare de caz, note clinice și experimentale, recenzii, articole tip scrisoare către editor, informări asupra unor reuniuni științifice etc. în domeniul medicinei și în domeniile conexe. Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepția lucrărilor publicate în rezumat.

Pentru articolele originale conținutul trebuie structurat în următoarele secțiuni : INTRODUCERE, MATERIAL ȘI METODĂ, REZULTATE, DISCUȚII, CONCLUZII, MULȚUMIRI, BIBLIOGRAFIE.

Secțiunea Introducere (i) oferă suportul de informații care susține, în baza literaturii de specialitate, subiectul vizat și (ii) indică scopul pentru care a fost realizată cercetarea, subliniind elementele de noutate prin care se individualizează aceasta.

Secțiunea Material și metodă include date precise, reproductibile și verificabile, asupra materialul studiat, elementelor testate și criteriilor de evaluare.

Secțiunea Rezultate prezintă, concis, datele obținute (inclusiv sub formă de tabel sau figuri). În raport de scopul urmărit, acolo unde este cazul, rezultatele sunt validate printr-o prelucrare statistică adecvată. Textul acestei secțiuni va fi scris utilizând timpul trecut.

Secțiunea Discuții urmărește interpretarea rezultatelor obținute în cercetarea realizată, semnificația lor științifică fiind analizată în raport cu lucrările altor autori dedicate aceluiași subiect și raportate în fluxul principal de publicații.

Secțiunea Concluzii subliniază aportul adus de cercetare în progresul cunoștințelor în domeniu.

Secțiunea Mulțumiri include numele unor instituții, organizații sau persoane care au contribuit decisiv în realizarea studiului.

Articole tip trecere în revistă (review) și actualități (update) asupra unor subiecte de interes sunt în principal solicitate de editori, fiind însă luate în considerare, în sistem de peer-review, și cele primite de la autori.

Pentru articolele tip prezentare de caz, conținutul trebuie structurat în următoarele secțiuni : INTRODUCERE, PREZENTAREA CAZULUI, DISCUȚII.

PREGĂTIREA MANUSCRISULUI

Pregătirea manuscrisului se va face în conformitate cu instrucțiunile publicate în : Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (1994) *Lancet* 1996 ; 348 ; V2 ; 1-4.

Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman 12 pts. Revista folosește ortografia cu ă și ș. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos.

Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv și trebuie explicate la prima apariție în text.

Materialele nu vor depăși : articole originale - 6 pagini/2500 cuvinte ; articole tip trecere în revistă (review) și actualități (update) - 8 pagini/3500 cuvinte ; articole tip prezentare de caz - 4 pagini/1700 cuvinte ; note clinice și experimentale - 3 pagini/1300 cuvinte ; recenzii, articole tip scrisoare către editor, informări asupra unor reuniuni științifice - o pagină/450 cuvinte. Revista își rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare și aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficiențelor de conținut, nu se returnează.

Titlul și autorii

Titlul trebuie să fie cât mai scurt și elocvent pentru conținutul manuscrisului. Titlul se va scrie cu litere de rând. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, prenumele precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Afilierarea va cuprinde instituția (Universitate și Facultate/Spital) și compartimentul (Departament/Disciplină/Secție) pentru fiecare autor. Autorii sunt obligați să menționeze autorul desemnat pentru corespondență, cu datele de contact (e-mail și telefon).

Rezumatul

Rezumatul va conține:	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageți elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea materialului și metodelor utilizate (concis și clar)	În rezumat NU vor fi incluse:
* Rezultatele obținute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric și evaluate statistic)	* tabele, figuri sau note bibliografice
* Concluziile cele mai importante și semnificația lor științifică	* informații care nu sunt prezentate în studiu
	* mai mult de 200 de cuvinte

Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulație internațională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaționale. Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule, urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model :

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract): Collagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniate). La sfârșitul rezumatului în limba engleză se vor menționa obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), în conformitate cu INDEX MEDICUS și MEDLINE.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu litere capitale.
Figurile și tabelele trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoțite de titlu și legendă.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, vor avea o lățime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) și vor fi menționate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- fotografii scanate la o rezoluție de minim 300 dpi și prelucrate ulterior pe calculator, fișier original (*.TIFF, *.JPG);
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menționate în text, fișier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul și legenda figurilor vor fi scrise conform modelului:

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menționate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text și vor avea o lățime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depășească lățimea unei pagini. Titlul tabelului va fi poziționat deasupra tabelului conform modelului:

TABELUL III

Date analitice comparative

Bibliografia
Referințele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe în ordinea apariției în text (deci nu în ordine alfabetică). Bibliografia va fi plasată la sfârșitul articolului și va cuprinde numai referințele citate în text (prin menționarea în paranteză a numărului referinței). Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform Index Medicus.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulți autori, se vor menționa doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei:

Articole din reviste:
Amura SG. Neurotransmitter transportor: recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993; 16: 73-93.
Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 305-311.

Cărți:

Titlul unei cărți:
Ashcroft FM. *Ion Channels and Disease*. San Diego, London: Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte:
Pandion MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In: Scabes CG editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London: Academic Press, 1993. 26-52.

Pentru alte situații se va consulta site-ul: www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

TRIMIREA MANUSCRISULUI

Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură față cu lățimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacția Revistei Medico-Chirurgicale sau trimise prin poștă pe adresa Societății de Medici și Naturaliști Iași, însoțite de formatul electronic, pe disketă sau CD-Rom, menționându-se procesorul de text folosit (de preferință Word).

COPYRIGHT

Acceptarea articolului pentru publicare implică asumarea transferului dreptului de proprietate intelectuală al autorilor asupra revistei. Formularul pentru copyright va fi semnat de autorul desemnat pentru corespondență.



Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

ÎN ATENȚIA AUTORILOR

Deoarece este necesară contribuția materială a autorilor la cheltuielile de editare și tipărire ale Revistei Medico-Chirurgicale, începând cu numărul 1/2008 se impun următoarele condiții:

1. Membrii cotizanți ai Societății de Medici și Naturaliști Iași pot publica articole fără achitarea unei taxe.
2. Autorii care nu sunt membri cotizanți ai Societății de Medici și Naturaliști Iași vor achita o taxă de 50 RON în contul RO72RNCB0175033604340001, chitanța fiind prezentată odată cu depunerea articolului.